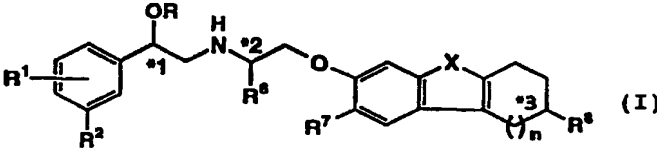


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

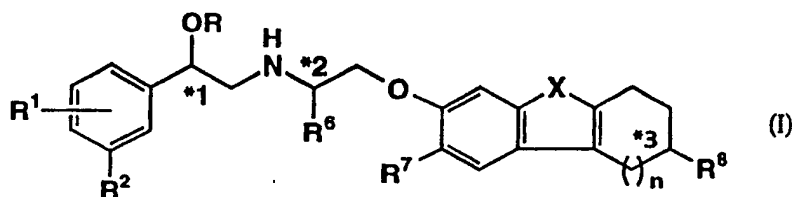
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | |
|--|-----------|--|
| (51) 国際特許分類6 C07D 209/88, 209/94, 307/91, 333/76, A61K 31/34, 31/38, 31/40 // C07M 7:00 | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/01431 (43) 国際公開日 1999年1月14日(14.01.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/02680 (22) 国際出願日 1998年6月17日(17.06.98) (30) 優先権データ 特願平9/178197 1997年7月3日(03.07.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒530-0004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 三好詩郎(MIYOSHI, Shiro)[JP/JP] 〒416-0946 静岡県富士市五貫島843-8 Shizuoka, (JP) 小川行平(OGAWA, Kohei)[JP/JP] 〒411-0802 静岡県三島市東大場2-24-12 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 小林和憲(KOBAYASHI, Kazunori) 〒170-0004 東京都豊島区北大塚2丁目25番1号 太陽生命大塚ビル3階 Tokyo, (JP) | | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS HAVING SATURATED RINGS AND MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME (54)発明の名称 飽和環を含む新規な3環性化合物及びそれらを含む医薬組成物 (57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or their salts, having β_3 - adrenoceptor agonism and being efficacious when employed in drugs for treating and preventing diabetes, obesity, hyperlipemia, etc. wherein R represents hydrogen or methyl; R ¹ represents hydrogen, halogeno, hydroxy, benzyloxy, amino or hydroxymethyl; R ² represents hydrogen, hydroxymethyl, NHR ³ , SO ₂ NR ⁴ R ^{4'} , or nitro (wherein R ³ represents hydrogen, methyl, SO ₂ R ⁵ , formyl or CONHR ⁶ ; R ⁵ represents lower alkyl, benzyl or NR ⁴ R ^{4'} ; R ⁴ and R ^{4'} may be the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl or benzyl; and R ⁶ represents hydrogen or lower alkyl); R ⁶ represents hydrogen or lower alkyl; n is 1 or 2; X represents secondary nitrogen, oxygen or sulfur; and when n is 1, then one of R ⁷ and R ⁸ represents hydrogen while another represents hydrogen, amino, acetylamino or hydroxy, or when n is 2, then R ⁸ represents hydrogen while R ⁷ represents hydrogen, amino, acetylamino or hydroxy.  (I) | | |

(57)要約

本発明は、下記の一般式 (I)



[式中、Rは水素原子またはメチル基を示し、R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7あるいはR8のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8は水素原子で、R7は水素原子、アミノ基、アセチルアノ基または水酸基を示す。]で表される化合物またはその塩であり、該化合物はβ3 アドレナリンリセプター作動活性を有し、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等の治療および予防に用いられる医薬に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-----------|----|----------------|----|------------|
| AL | アルバニア | FI | フィンランド | LK | スリ・ランカ | SI | スロヴェニア |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LR | リベリア | SK | スロヴァキア |
| AT | オーストリア | GA | ガボン | LS | レソト | SL | シエラ・レオネ |
| AU | オーストラリア | GB | 英国 | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AZ | アゼルバイジャン | GD | グレナダ | LU | ルクセンブルグ | SZ | スワジランド |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | LV | ラトヴィア | TD | チャード |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BE | ベルギー | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BG | ブルガリア | GW | ギニア・ビサウ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BJ | ベナン | GR | ギリシャ | | 共和国 | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル | HR | クロアチア | ML | マリ | UA | ウクライナ |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | UG | ウガンダ |
| CA | カナダ | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | US | 米国 |
| CF | 中央アフリカ | IE | アイルランド | MW | マラウイ | UZ | ウズベキスタン |
| CG | コンゴ | IL | イスラエル | MX | メキシコ | VN | ヴェトナム |
| CH | スイス | IN | インド | NE | ニジェール | YU | ユーゴスラビア |
| CI | コートジボアール | IS | アイスランド | NL | オランダ | ZW | ジンバブエ |
| CM | カメルーン | IT | イタリア | NO | ノルウェー | | |
| CN | 中国 | JP | 日本 | NZ | ニュージーランド | | |
| CU | キューバ | KE | ケニア | PL | ポーランド | | |
| CV | キプロス | KG | キルギスタン | PT | ポルトガル | | |
| CY | チプロス | KP | 北朝鮮 | RO | ルーマニア | | |
| DE | ドイツ | KR | 韓国 | RU | ロシア | | |
| DK | デンマーク | KZ | カザフスタン | SD | スーダン | | |
| EE | エストニア | LC | セントルシア | SE | スウェーデン | | |
| ES | スペイン | LI | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール | | |

明 細 書

飽和環を含む新規な 3 環性化合物及びそれらを含む医薬組成物

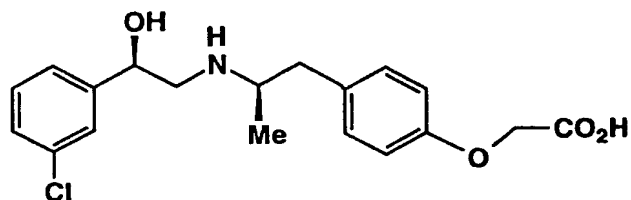
産業上の利用分野

本発明は、飽和環を含む新規な 3 環性化合物及びそれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

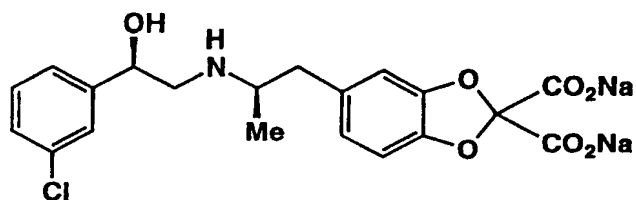
従来技術

従来、 β アドレナリンレセプターは、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ の 2 種類に分類され、 $\beta 1$ の刺激は、拍動数の増加、 $\beta 2$ の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させると考えられてきた。Arch 等は、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 作用が非常に少なく、脂肪細胞の脂肪分解を促進する化合物を見出し、第 3 のレセプターの存在を明らかにした（ネイチャー、1984 年、309 巻、163 頁 Nature 309, p 163-165 (1984)）。その後、その 1 次構造も明らかとなり（Emorineら サイエンス、1989 年、245 巻、1118 頁、Science 1989, vol. 245, p. 1118-1121）、 $\beta 3$ と命名された。さらに最近では、 $\beta 3$ 作動活性を有する化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病の予防治療薬として有用であることが示されている（Int. J. Obesity 8 (Suppl. 1), p. 93-102 (1984)、Nature 309, p. 163-165 (1984)、USP. 5120766、Brit. J. Pharmacol. 103, p 1351-1356 (1991)、Eur. J. Pharmacol. 219, p 193-201 (1992)）。

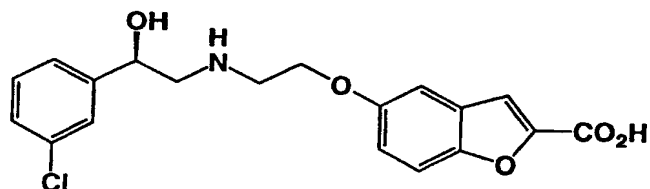
従来、 $\beta 3$ に関係する化合物として、EP023385 や文献 (Drugs of the future vol. 16, p 797-800 (1991)) に記載された下記の構造式



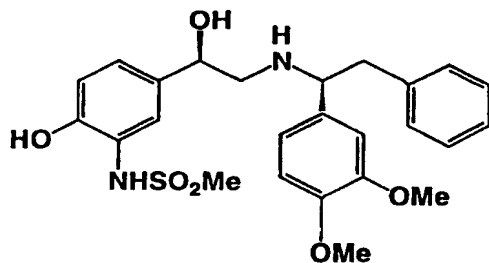
を有する化合物（BRL 3 7 3 4 4）、またEP 0 4 5 5 0 0 6や文献（J. Med. Chem. vol. p 3 0 8 1 - 3 0 8 4（1 9 9 2））に記載された下記の構造式



を有する化合物（CL 3 1 6, 2 4 3）、またはWO 9 4 2 9 2 9 0に記載された下記の構造式

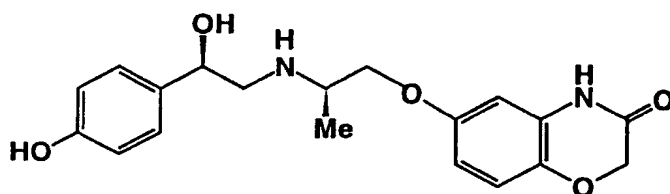


を有する化合物、またEP 0 6 5 9 7 3 7には種々の化合物が記載されているが、たとえば、その明細書実施例 1 には下記の構造式



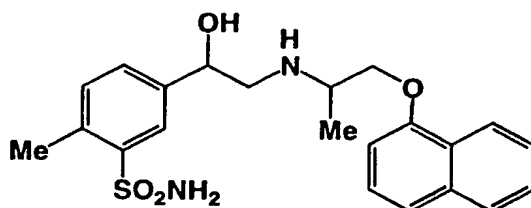
が例示されている。しかしながら、これらは本発明の化合物と明らかに構造を異にするものである。

また、心拍数増加作用、心筋収縮力増強作用および抗肥満作用がある化合物として、EP 1 7 1 7 0 2に記載の下記の構造式

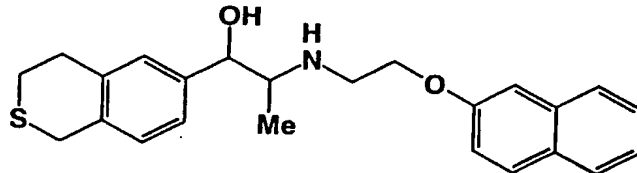


を有する化合物が知られているが、この化合物は心臓へ作用する化合物であり、本発明化合物とは構造が異なり、かつ心臓への作用が強いという点で異なる。

さらに、 α 、 β 遮断作用、即ち血圧降下作用を有する化合物として、特開昭 55-53262号、特開昭 58-41860号に記載された下記の構造式



を有する化合物が知られ、また、血管拡張作用を有する化合物として、ドイツ特許 DE 2651572 に記載された下記の構造式



を有する化合物があるが、本発明化合物と構造および用途が相違するものである。

発明が解決しようとする課題

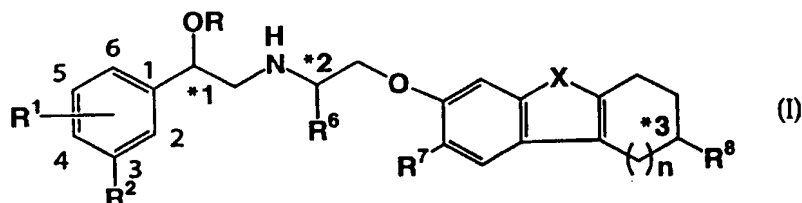
新規かつ有用な、糖尿病、肥満、または高脂血症等の β 3 関連疾患の治療および予防に用いられる医薬の提供が、従来より求められていた。

課題を解決するための手段

上記の課題を解決するために、本発明者らは種々の化合物を合成し、その活性の研究をした結果、下記の一般式 (I) で示される飽和環を含む新規な 3 環性

化合物が、 β 3 作動活性を有し、血糖低下作用、脂肪分解作用を有することを確認し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、一般式 (I)



[式中、Rは水素原子またはメチル基を示し、R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR³、SO₂NR⁴R⁴' またはニトロ基を示す。但し、R³は水素原子、メチル基、SO₂R⁵、ホルミル基またはCONHR⁶'を示し、R⁵は低級アルキル基、ベンジル基またはNR⁴R⁴'を示す。また、R⁴およびR⁴'は同一かもしくは互いに異なっているがよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R⁶'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R⁶は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R⁷あるいはR⁸のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R⁸は水素原子で、R⁷は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は、不斉炭素原子を示し、*2および*3は、R⁶およびR⁸がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩である。

本発明において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を挙げることができるが、この内フッ素原子と塩素原子が好ましい例として挙げられる。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

Rは水素原子であることが好ましい。また、より選択性を有することから、

Rとしてメチル基であることも好ましい。

R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基であるが、この内R1 が水素原子である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R1 がアミノ基またはヒドロキシメチル基である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R1 がハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基である一般式 (I) の化合物も好ましい例として挙げられる。

また、R2 は、水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基であるが、この内R2 が水素原子である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R2 がヒドロキシメチル基またはニトロ基である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。また、R2 がNHR3またはSO2NR4R4' である一般式 (I) の化合物が好ましい例として挙げられる。上記のNHR3におけるR3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6' であるが、特にNHR3としては、NH2、NHMe、NHSO2R5、NHCHO またはNHCONHR6' を好ましい例として挙げることができ、この内、NHSO2R5 がさらに好ましい例として挙げられる。NHSO2R5 におけるR5 は、低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4' である。また、R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であるが、R4 およびR4' のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。

具体的にはNR4R4' としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ベンジルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基またはメチルベンジルアミノ基などが挙げられ、その内、メチルアミノ基またはジメチルアミノ基がより好ましい例として挙げられる。従って、NHSO2R5 の好ましい具体例を挙げると、NHSO2Me、NHSO2Et、NHSO2CH2Ph、NHSO2NH2、NHSO2NHMe、NHSO2NHEt、NHSO2NMe2、NHSO2NEt2、NHSO2NMeEtまたはNHSO2NMeCH2Ph 等が挙げられる。また、NHCONHR6' におけるR6' は、水素原子あるいは低級アルキル基を示す。NHCONHR6' としては、具体的にはNHCONH2、NHCONHMe、NHCONHEtまたはNHCO

NHPrなどが例示される。R2におけるSO₂NR₄R₄'については、R4およびR4'は前述の説明と同じであって、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なっているてもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基であり、またR4およびR4'のいずれか一方が水素原子である場合も好ましい。従って、SO₂NR₄R₄'としては、具体的にはSO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NHEt、SO₂NMe₂、SO₂NEt₂、SO₂NHCH₂PhまたはSO₂NMeCH₂Ph等が例示される。

R6は水素原子または低級アルキル基を示す。好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。さらに、好ましい例として水素原子が挙げられる。

nは1または2であるが、nが1のときが好ましい例として挙げられる。

Xは、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子であるが、Xが二級窒素原子であり、nが1である（即ち、3環性基がテトラヒドロカルバゾール基の骨格である）化合物が好ましい例として挙げられる。また、R7およびR8はそれぞれ前述の通りである。

上記の一般式(I)において、R8が水素原子の場合、*1は不斉炭素原子であり、R6が低級アルキル基の場合には、さらに*2も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式(I)の化合物は、4つの異なる異性体、即ち、(R, R)、(R, S)、(S, S)および(S, R) (*1, *2の順序で表示)として存在し得る。また、R6が水素原子の場合には、2つの異なる異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体の混合物、任意の3つの異性体の混合物、または4つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素(*1)の好ましい配置は、絶対配置Rである。N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミドの不斉炭素(*1)については、特にR-ヒドロキシ体が好ましい例として挙げられる。

さらに、上記の一般式(I)において、R8が水素原子でない場合は、*3は不斉炭素原子になり、*1は不斉炭素原子であり、R6が低級アルキル基の場合

合には、さらに*2も不斉炭素原子となる。この場合、最大3個の不斉炭素原子になり、一般式(I)の化合物は、8つの異なる異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、エタノールアミノ鎖不斉炭素(*1)の好ましい配置は、絶対配置Rである。*3は、不斉炭素原子であるが、光学活性体でもラセミ体でもよい。

本発明では、各置換基をそれぞれ組み合わせることにより、極めて好ましい各種のグループが認められるが、以下特に言及しない場合には、R6、n、X、R7、R8、*1、*2および*3は上記と同じことを意味する。

一般式(I)で表される本発明化合物において、R2がヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基の場合、R1の置換位置は4位または5位が好ましい。さらに、R1の置換位置は、4位がより好ましい。R2が水素原子の場合、R1の置換位置は2位がより好ましい。

また、本発明は、上記一般式(I)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR₄R₄'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なっており、もよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6'は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式(I)の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R1は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6'を示す。R5は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R4およびR4'はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6'は前記と同じ意味を示す。]

す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4' を示す。また、R4およびR4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[Rは水素原子を示し、R1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R4 およびR4' はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[RおよびR1 は水素原子を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3またはSO2NR4R4' を示し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4' を示す。また、R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。]である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[RおよびR1 は水素原子を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3またはSO2NR4R4' を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R4 およびR4' はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低

級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R は水素原子を示し、R1 はハロゲン原子または水酸基を示し、R2 は、NHSO₂R5 または SO₂NR₄R₄' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR₄R₄' を示し、R4 および R₄' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R は水素原子を示し、R1 はフッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、R2 は NHSO₂R5 または SO₂NR₄R₄' を示し、R4 および R₄' はいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R、R2 はともに水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R、R2 はともに水素原子を示し、R1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子または水酸基を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R は水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2 は NHR₃ または SO₂NR₄R₄' を示す。但し、R3 は SO₂R5 を示す。R5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR₄R₄' を示す。R4 および R₄' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチ

ル基を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR₄R₄' を示す。また、R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2 は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6' を示す。R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR₄R₄' を示す。また、R4 およびR4' はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR₄R₄' を示す。また、R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[Rはメチル基を示し、R1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO₂NR₄R₄' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基またはCONHR6' を示し、R4 およびR4' はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、

低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 は水素原子を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3 または SO₂NR4R4' を示し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基または CONHR6' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR4R4' を示す。また、R4 および R4' は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 は水素原子を示し、R2 は、ヒドロキシメチル基、NHR3 または SO₂NR4R4' を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO₂R5、ホルミル基または CONHR6' を示し、R4 および R4' はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。また、R6' は前記と同じ意味を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 はハロゲン原子または水酸基を示し、R2 は、NHSO₂R5 または SO₂NR4R4' を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基または NR4R4' を示し、R4 および R4' は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 はフッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、R2 は、NHSO₂R5 または SO₂NR4R4' を示し、R4 および R4' はいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示す。] である化合物またはその塩

も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R2 は水素原子を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 は水素原子、フッ素原子、塩素原子または水酸基を示し、R2 は水素原子を示す。] である化合物またはその塩も好ましい例として挙げられる。

また、本発明は、上記一般式 (I) の各置換基の組み合わせが、[R はメチル基を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2 はNHR3またはSO2NR4R4'を示す。但し、R3 はSO2R5を示す。R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。R4 およびR4' は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。] である化合物またはその塩が好ましい例として挙げられる。

さらに、一般式 (I) で示される本発明の化合物で、具体的な化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

(R) -N- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(S) -N- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (3 - アミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9

H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(6-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(R)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

(S)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N-メチル-3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] ベンゼンスルホンアミド;

N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロ] ベンゼンスルホンアミド;

(R)-N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル]

] - 2 - クロロ] ベンゼンスルホンアミド;

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(S) - N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ベンジルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [3 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;

N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] ホルムアミド;

N- [3- [2- [1- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) プロパン-2R-イル] アミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

2- [N- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1- (4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル) エタノール;

2- [N- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1- (3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル) エタノール;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] ウレア;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2- (ベンジルオキシ) フェニル] -N、N-ジメチルスルファミド;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド;

2- [N- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1- [3- (メチルアミノ) -4- (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール;

2- [N- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1- [3- (メチルアミノ) -4-ヒドロキシフェニル] エタノール;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -2-プロパンスルホンアミド;

2- [N- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-

2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-(3-ニトロフェニル) エタノール;

N' - [3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] -N、N-ジメチルスルファミド;

2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-(3-アミノフェニル) エタノール;

2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] -1-[3-(ヒドロキシメチル) -4-ヒドロキシフェニル] エタノール;

N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -3-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -4-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N' - [5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド;

(S) -N' - [5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N、N-ジメチルスルファミド;

N-[3-[2-[2-(6-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(6-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒ

ドロー 9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシ
エチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カル
バゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-
フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

(S) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カル
バゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-
フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カル
バゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-
クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

(S) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カル
バゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-
クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N, N-ジメチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル
] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバ
ゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヨード
フェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバ
ゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロ
ロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9 H-カルバ
ゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロ
ロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド;

(R) -N-メチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
9 H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル

] - 2 - ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド;

(R) - N - [3 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド;

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド;

(S) - N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド;

N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾチオフェン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド;

N- [3- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

(R)-N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] -N-ベンジル-N-メチルスルファミド;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-(ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド;

(R)-N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド;

N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバ

ゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N-ベンジル-N-メチルスルファミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジエチルスルファミド;

(R) -N- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(S) -N- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N- [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

N- [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;

(R) -N-メチル- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド;

(R) -N-メチル- [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロ] ベンゼンスルホンアミド;

N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ [b] インドール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシ

シエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド ;

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド ;

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ブロモフェニル] メタンスルホンアミド ;

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド ;

(R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド ;

また、R₁およびR₂が水素原子の具体的な化合物として、以下の化合物が挙げれる。

2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) エタノール ;

2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (2 - フロロフェニル) エタノール ;

2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) エタノール ;

(R, R) - [2 - [N - [1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) プロパン - 2 - イル] アミノ] - 1 - フェニル] エタノール ;

[2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - フェニル] エタノール ;

(R) - [2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

(S) - [2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (3-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (6-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [1 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) プロパン-2-イル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

[2 - [N - [2 - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチル] アミノ] - 1-フェニル] エタノール;

更に、Rがメチル基の化合物として、以下の例が挙げられる。

N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

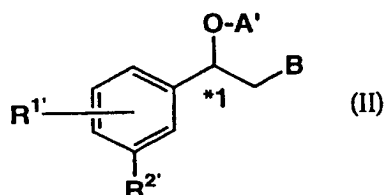
N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-メトキシエチル] - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド;

N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド;

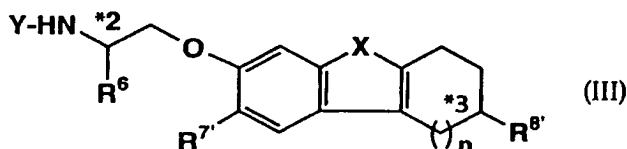
一般式(I)の化合物は、例えば下記の方法により製造できる。

〔製造法A〕

一般式(II)



〔式中、R1'は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R2'は水素原子、水酸基の保護基A'で保護されたヒドロキシメチル基、NHR3'、SO2NR4R4'またはニトロ基を示す。但し、R3'はアミノ基の保護基、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、Bは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1は不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物と一般式(III)



〔式中、Yは水素原子を意味し、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは、二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7'あるいはR8'のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A'で保護された水酸基を示す。nが2のとき

、R8'は水素原子で、R7'は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。*2 および*3 は、R6 およびR8' がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される化合物とを反応させ、保護基A（但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には、保護基Aの脱保護はしない。）、A'、A''、A''' およびR3'におけるアミノ基の保護基（但し存在するものについてのみ）あるいはR1'におけるアセチル保護基を脱保護することにより、一般式（I）[式中、Rは水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2 は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4 およびR4'は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。]の化合物が得られる。

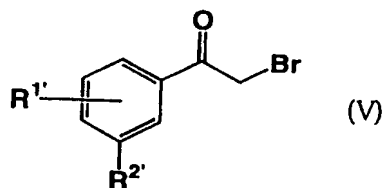
水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、Aはベンジル基またはt-ブチルジメチルシリル基など、A' およびA''' はトリエチルシリル基など、A''はメチル基またはベンジル基などが挙げられる。これらの水酸基の保護基の導入に際しては公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の導入においては、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム存在下1ないし2倍モルのベンジルブロマイドと1.1倍モルのヨウ化ナトリウムを加え、室温で反応させる。また、トリエチルシリル基の導入は、ピリジンなどの溶媒中、1.2ないし2倍モルのトリエチルシリルクロライドなどのシリル化剤と0℃から30℃で、1ないし3時間反応させる方法が例示される。

R3'におけるアミノ基の保護基としては、通常アニリンの保護基として使用されるものであれば、特に限定されないが、その中でもアセチル基が好ましい。アセチル化の方法としては、ピリジンなどの溶媒中無水酢酸との反応が例示される。

一般式 (II) と一般式 (III) のアミンとのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、一般式 (II) のハロゲン化物に対して、一般式 (III) のアミンを1ないし1.5倍モル使用し、プロトンのトラップ剤として、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、室温から90℃で、好ましくは60℃で5ないし10時間加熱する。

脱保護に際して、順次または一括して行っても良いが、好ましくはA''、A'、A'''、R3'におけるアミノ基の保護基、Aの順に行うことが挙げられる。脱保護の条件として、保護基A、A''のベンジル基は、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素分解して脱保護する。但し、一般式 (I) のR1がベンジロキシ基である場合には、保護基Aのベンジル基は脱保護しないでよい。あるいは保護基A、A''のベンジル基またはメチル基などは塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護する。また、R1'におけるアセチル保護されたヒドロキシメチル基の脱保護は、公知のエステルの加水分解条件を用いて行う。具体例としては、アルコール中アルカリを用いて、室温から溶媒の還流温度で加熱する方法が挙げられる。また、保護基A'、A'''のトリエチルシリル基などは、テトラヒドロフラン中酢酸と3ないし5倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で30分ないし5時間処理することにより脱保護できる。R3'におけるアミノ基の保護基、例えばアセチル基の場合あるいはR1'におけるアセチル保護のアミノ基は、メタノールなどの溶媒中室温で塩酸処理するか、水またはメタノールなどの溶媒中アルカリで加熱することにより脱保護できる。

一般式 (II) で示される化合物は、一般式 (V)

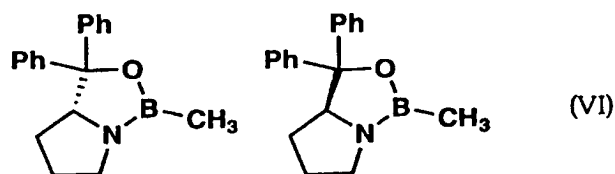


[式中、R1'およびR2'は前記とそれぞれ同じ意味を表す。] で示される化合物

を下記の方法等により還元し、置換基Bをヨウ素原子とする場合は、臭素原子をヨウ素置換し、次いで、水酸基を保護して得られる。

即ち、一般式(V)で示される化合物の還元は、一般式(II)で示される化合物の水酸基の立体(*1)がラセミの場合は、ボランなどの還元剤を使用することにより得られる。

また、一般式(II)における*1に関して、RまたはSの光学異性体を得ようとする場合には、一般式(VI)



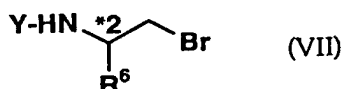
などのキラル補助剤を用いて行えばよい。即ち、一般式(V)で示される化合物を前記のキラル補助剤の存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献(コーリー(E. J. Corey)ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 56巻、442頁、1991年)に従って行えばよい。

一般式(V)で示される化合物を還元後、臭素原子(ブロム体)からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して3ないし10倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で1ないし3時間加熱する方法が例示される。

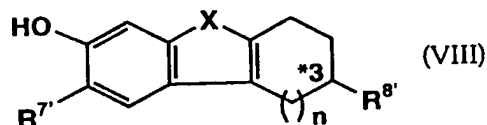
その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基をトリエチルシリル基などの保護基で保護することにより、一般式(II)の化合物を得ることができる。

一般式(V)で示される化合物は公知であり、文献(例えば、ラーセン(A. Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 1967年、10巻、462頁あるいはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Me

d. Chem.) 1974年、17巻、49頁)に記載の方法により合成できる。
一方、一般式 (III)の化合物は、一般式 (VII)



[式中、Yはアミンの保護基を意味し、R6 および*2は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示される化合物と一般式 (VIII)



[式中、n、X、R7' およびR8'は前記とそれぞれ同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させることにより得られる。Yがアミンの保護基であり、アミンの保護基として通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易に脱保護できるベンジルオキシカルボニル基、置換したベンジルオキシカルボニル基またはt-ブトキシカルボニル基、あるいはアセチル基またはトリフロロアセチル基などが挙げられる。

一般式 (VII)と一般式 (VIII) との反応は、有機溶媒中、通常塩基存在下室温から選択した溶媒の還流温度までの間で行うことが例示される。溶媒としてジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジグリム、テトラヒドロフランが挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシドなどを一般式 (VIII) に対して1ないし10倍モル使用することが好ましい。

反応が遅いときは、ブルテイン ケミカル ソサエティージャパン 1982年、55巻、2504頁 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 2504)に記載の方法に従って、あるいはその改良法を用いて一般式 (III) (Yがアミンの保護基を意味する。)を合成することができる。一例として、ジメチルホルムアミドあるいはアセトニトリル中、アルコールに対して一

一般式 (VII) の化合物を 2 ないし 5 倍モル、40% フッ化カリウム-アルミナを 5 ないし 10 倍モル、改良法としては、さらにヨウ化カリウムを 0.1 ないし 0.5 当量加え、室温から 90°C で反応させる。

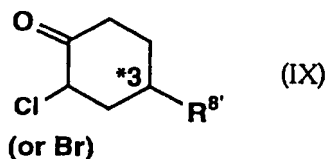
さらに、アミンの保護基 Y を脱保護することにより、一般式 (III) (Y は水素原子を意味する。) のアミン化合物が得られる。脱保護は常法、例えばメタノールなどの溶媒中、パラジウム-炭素を触媒として水素分解するか、臭化水素-酢酸で処理することにより脱保護できる。また、保護基 Y がアセチル基あるいはトリフロロアセチル基の場合はメタノールなどの溶媒中アルカリで処理することにより一般式 (III) (Y は水素原子を意味する。) が得られる。

一般式 (VII) の化合物は、市販品の R6、*2 を有するアミノアルコールをまず、保護基 Y でアミンを保護し、次に水酸基を常法によりブロム化して合成できる。また、容易入取可能なアミノブロム体があれば、保護基 Y でアミンを保護して得られる。一例として、市販の 2-ブロモエチルアミン・HBr 塩の塩化メチレン中トリエチルアミンの存在下、ベンジルオキシカルボニルと氷冷下反応させることが例示される。

一般式 (VIII) の化合物において、R7' および R8' が水素原子の場合、n が 1 のときは既知である。すなわち、X が二級窒素原子である 2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾールは、特開昭 61-57555 号に記載の方法で製造できる。X が酸素原子である 3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフランは、DT 2113455 号および文献 (Erdtman, H. et al., Acta Chem. Scand., 15, p 1761 (1961)) に記載の方法で製造できる。また、X が硫黄原子である 3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェンは DT 2113455 号に記載の方法で製造できる。n が 2 のときは、上記特許、文献に記載の方法に準じて製造できる。

また、一般式 (VIII) の化合物において、n が 1 で、R7' が水素原子、R8' がアセチルアミノ基または保護基 A'' で保護された水酸基である場合、X が二級窒素原子であるときは USP 3959309 号に記載の方法に準じて製造できる。

Xが酸素原子または硫黄原子のときは、常法により製造できる一般式(IX)

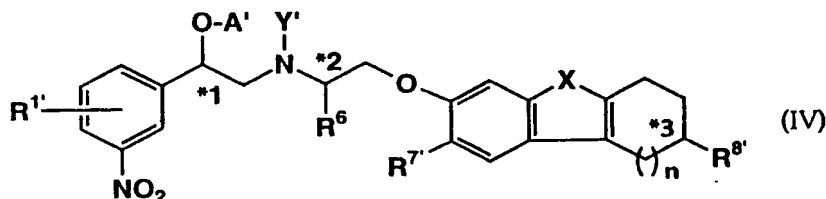


(R8'、*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物を用いて、上記特許、文献に記載の方法に準じて製造できる。

また、一般式(VIII)の化合物において、R8'が水素原子で、R7'がアセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基の場合は次のような方法で製造できる。例えば、既知の2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾールの水酸基をベンジル化した後に、ニトロ化(置換基R7'の位置に導入)し、引き続き還元しアミノ基とする。アミノ基をアセチル化するか、あるいはジアゾ化し、水酸基を導入して、水酸基の保護基A''で保護し、ベンジル基を脱保護して、一般式(VIII)の化合物が得られる。

ニトロ化は、化学文献に記載された常法が用いられるが、一例としてベンジル保護した化合物を酢酸中、当量の希釈した発煙硝酸を用いて、室温から60℃で行うことが例示される。さらにニトロ基の還元反応は、通常使用される方法、たとえばメタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下、室温で水素化するかあるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いて、室温から還流温度で還元する。生成したアミンを塩化メチレンなどの溶媒中アセチルクロリドで0℃から室温でアセチル化するか、あるいはアミンを亜硝酸ナトリウムなどでジアゾ化し、生成したジアゾニウム塩を酸性水溶液中で熱分解させて、水酸基を導入し、前述した水酸基の保護法により保護基A''で保護し、最後にベンジル基を脱保護する。

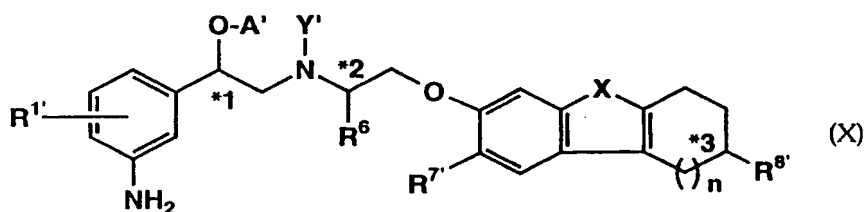
また、さらに別法として、一般式(IV)



[式中、Y' は、水素原子またはアミンの保護基を意味する。R1'、A'、R6、n、X、R7'、R8'、*1、*2および*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で示される化合物を重要な合成中間体として用いて、一般式(I) (Rは水素原子を意味する。)を得る方法が挙げられる。

なお、一般式(IV)で示される化合物を製造するに当たっては、前記の一般式(II) (R2'がニトロ基を意味する。)と一般式(III) (Yは水素原子を意味する。)とをカップリング反応させ、必要に応じてその反応の生成物のアミンを保護することにより調整し得る。一般式(IV)の置換基Y'におけるアミンの保護基は、前述の置換基Yにおけるアミンの保護基と同様であり、その導入、脱保護も同様に行うことができる。

一般式(IV)で示される化合物を合成中間体として用いて、一般式(I)を得る方法としては、例えば、以下の方法が例示される。即ち、先ず、一般式(IV)で示される化合物を還元して(即ちその化合物のニトロ基を還元)、一般式(X)

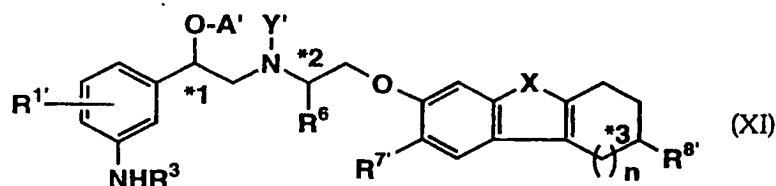


[式中、Y' はアミンの保護基を意味する。R1'、A'、R6、n、X、R7'、R8'、*1、*2および*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で示される化合物を得る。

この還元に際しては、一般式(IV)における置換基Y'が水素原子である場合には、予めアミンの保護基となしておくことが好ましく、その還元反応は、例えば、メタノールなどの溶媒中、酸化白金の触媒存在下で水素化するか、あるいは鉄粉または2価のスズ存在下、塩酸を用いた系などで行うことができる。

次いで、R3における種々の置換基となす必要に応じて、一般式(X)で示される化合物を、文献(カイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.)1974年、17巻、4

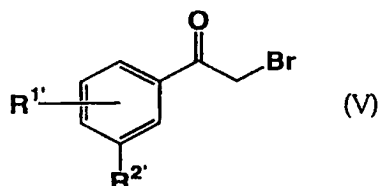
9 頁) に記載の方法を用いてアミン (アニリン) のホルミル化、スルホン化、ウレア化を実施することにより、一般式 (XI)



[式中、Y'、R1'、A'、R3、R6、n、X、R7'、R8' および *1、*2 および *3 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で示される化合物を調製し、水酸基の保護基 A、A'、A'' および Y' におけるアミンの保護基のうち、存在する保護基については前述した脱保護の方法により脱保護し、一般式 (I) (R は水素原子を意味する。) で示される化合物が得られる。

上記のホルミル化は、例えば、一般式 (X) をエチルギ酸エステル中で加熱するか、あるいはギ酸-無水酢酸の系で氷冷から室温で反応させることにより行うことができる。またスルホン化は、一般式 (X) の化合物のピリジンなどの溶媒中、R5 で置換されたスルホン酸クロリドを氷冷から室温で反応させる例が挙げられる。ウレア化は、一般式 (X) の水-酢酸の混合溶媒中、シアン酸ナトリウム (NaOCN) と室温ないし加熱下、例えば 60 °C で反応させる方法が例示される。

別法として、一般式 (II) の替わりに、一般式 (V) を用いて短工程でラセミ体を得る方法が挙げられる。即ち、一般式 (V)



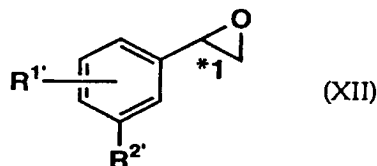
[式中、R1' および R2' は前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で示される化合物と一般式 (III) (Y は水素原子を意味する。) とを反応させ、生成したケトアミンを引き続き還元し、保護基 A (但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護

基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A''、A''' およびR3'におけるアミノ基の保護基を前述した方法で脱保護することにより、一般式(I) (式中、Rは水素原子を示し、R1、R2、R6、n、X、R7、R8 および*1、*2および*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物が得られる。

一般式(V)と一般式(III)との反応は、文献(ラーセン(A. A. L a r s e n)らジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Ch em.) 1967年、10巻、462頁)に記載の方法を改良し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒中、酸のトラップ剤としてアミンの存在下、非存在下水冷下から60℃で反応させ、引き続きカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤で水冷下から室温で還元し、さらに保護基を脱保護する。この反応では、*1はラセミ混合物になり、光学活性体を得るには、後で述べる方法による光学分割が必要である。

〔製造法B〕

製造法Aの別法として、光学活性体およびラセミ体を得る方法として、エポキシ体を用いる方法が挙げられる。即ち、一般式(XII)



〔式中、R1'、R2' および*1は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示される化合物と一般式(III) (Yは水素原子を意味し、R6、n、X、R7'、R8' および*2、*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物とを反応させ、保護基A (但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A''、A''' およびR3'におけるアミノ基の保護基あるいはR1'におけるアセチル保護基を前記の製造法Aで述べた方法で脱保護することにより一般式(I) (式中、Rは水素原子を示し、R1、R

2、R6、n、X、R7、R8 および*1、*2および*3は前記とそれぞれ同じ意味を有る。)の化合物を調製する方法である。

一般式(XII)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物との反応は、通常の媒体、例えばジメチルスルホキシド、直鎖状または環状エーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒中で行うことができる。一般式(XII)で示される化合物、および一般式(III)で示される化合物は、等モル使用することも多いが、好ましくは一般式(III)で示される化合物を過剰量使用することが行われる。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。

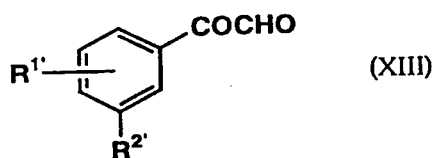
また、反応に際してはトリメチルシリルアセトアミド(TMSA)、[N, O-ビス(トリメチルシリルアセトアミド)、ヘキサメチルジシラザン(HMDS)、ビス(トリメチルシリル)ウレアを加えると、反応時間の短縮と収率向上になるという報告(テトラヘドロン レターズ, 1986, 27, 2451)があり、この方法を適宜選択することができる。

一般式(XII)の化合物は公知であり、化学文献に記載された常法により合成できる。一例として、一般式(XII)の化合物は、スチレンまたは置換スチレンを過酸(例えば、メタクロロ過安息香酸)により酸化するか、あるいは、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.), 1956年、87巻、1353頁に記載のジメチルスルホニウム メチルイミドまたはジメチルスルホキシニウム メチルイリドと対応するR1'またはR2'で置換された置換ベンズアルデヒドとを反応させる方法により製造できる。

光学的に活性な一般式(XII)の製造は、一般式(II)の化合物、または、 α -炭素原子(*1)が望ましい絶対配置にある置換マンデル酸誘導体を対応するグリコール誘導体に還元し、生成した第1級アルコールをトシル化またはメシル化するか、あるいはハロゲン化し、得られた化合物を通常の分子内求核置換反応の条件下で、アルカリ金属水酸化物のような強い塩基を用いて環化することによって得られる。

〔製造法C〕

また、製造法Aの別法として、ラセミ体を得る方法として一般式(XIII)



〔式中、R1'、R2'は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示されるフェニルグリオキサールと一般式(III)(Yは水素原子を意味し、R6、n、X、R7、R8'および*2、*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)で示されるアミンとの縮合反応および得られた生成物の還元反応からなる方法で、最後に保護基A(但し、R1がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A''、A'''およびR3'におけるアミノ基の保護基あるいはR1'におけるアセチル保護基を製造法Aで述べた方法で脱保護することにより、一般式(I)(式中、Rは水素原子を示し、R1、R2、R6、n、X、R7、R8および*1、*2および*3は前記とそれぞれ同じ意味を有する。)の化合物が得られる。

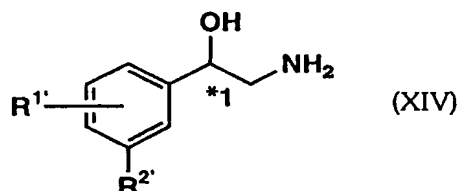
この反応は、通常、媒体中で行われ、まず縮合反応で得られたシッフ塩基をさらに還元すると同時にオキシ基をヒドロキシ基に還元し得る適当な還元剤の存在下に行われる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム等が挙げられる。フェニルグリオキサールの量はアミンに対して1ないし3倍モル、好ましくは1ないし1.5倍モル使用される。反応温度は、適宜の温度が選択されるが、通常は室温から選択された溶媒の還流温度が例示される。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。一例として、これらの反応は、メタノール、エタノールのようなアルコール系溶媒中で、好ましくは低温で水素化ホウ素ナトリウムの存在下に行われる。

一般式(XIII)の化合物は、R1'、R2'で置換されたアセトフェノン類を水またはたとえばジオキサンやテトラヒドロフラン等の環状エーテルのような有機

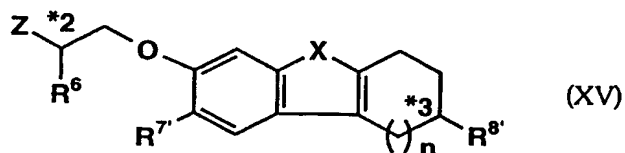
溶媒中で、二酸化セレンのような酸化剤で酸化することにより、容易に得ることができる。また、別の方法としてジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、1957年、79巻、6562頁に記載の方法に従い製造できる。

〔製造法D〕

また、製造法A、BおよびCの別法として、一般式 (XIV)



〔式中、R1'、R2' および *1 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で示されるアミンと、一般式 (XV)



〔式中、R6、n、X、R7'、R8' および *2、*3 は前記とそれぞれ同じ意味を有し、Z は脱離基である。〕で示される化合物との反応であり、最後に保護基A (但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。)、A''、A''' および R3' におけるアミノ基の保護基あるいはR1' におけるアセチル保護基を前記の製造法Aで述べた方法で脱保護することにより、一般式 (I) (式中、R は水素原子を示し、R1、R2、R6、n、R7、R8 および *1、*2 および *3 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。) の化合物が得られる。

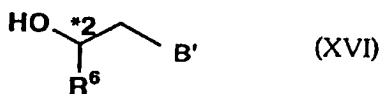
アミンとのカップリング反応は有機溶媒中、必要ならば第三級アミン (例えばトリエチルアミンなど) のようなプロトン受容体の存在下で行い、一般式 (I) の化合物が得られる。脱離基とは、クロル、ブロム、またはヨウ素あるいはメシル基、トシル基などのスルホン酸エステル等の上記反応に際して脱離する基を意

味する。反応条件等の一例を示すと、一般式 (XIV) のアミンの使用量は、一般式 (XV) で示される化合物に対して 1 ないし 10 倍モル使用される。

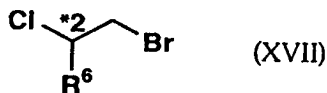
この反応は遅いので、オートクレーブ中で行うのが好ましく、使用される溶媒として、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンを挙げることができる。反応温度は、一般に 10 ないし 150℃であり、好ましくは 70℃ないし 130℃である。反応時間は、一般に 5 ないし 100 時間である。

一般式 (XIV) の化合物は R^{1'}、R^{2'} で置換された置換マンデロニトリルの水素添加、たとえばラネーニッケルなどの触媒存在下に反応させることにより得られる。置換マンデロニトリルは置換ベンズアルデヒドとシアン化水素あるいはシアン化ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムとの反応からラセミ化合物として得られ、通常行われている方法および技術に従って、適宜選択された光学活性酸とジアステレオ異性体の塩を形成することにより、光学活性異性体に容易に分離することができる。また、光学活性な一般式 (XIV) の化合物は、光学活性な置換マンデロニトリルを加水分解することにより得られる光学活性なカルボン酸を通常使用されている縮合剤の存在下アンモニアと反応させ、引き続き還元することにより得られる。

一般式 (XV) の化合物は、一般式 (VIII) で示されるフェノール類と一般式 (XVI)



[式中、R⁶、*2 は前記とそれぞれ同じ意味であり、B' はハロゲン原子である。] で示される化合物あるいは一般式 (XVII)

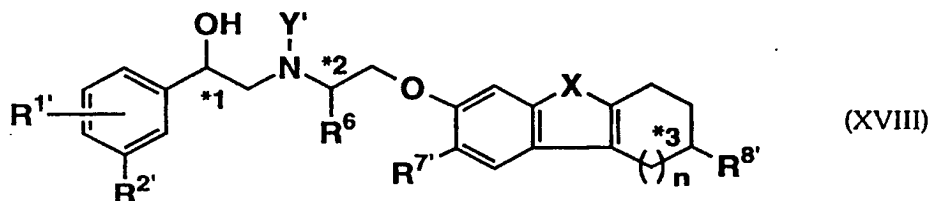


[式中、R⁶、*2 は前記とそれぞれ同じ意味である。] で示される化合物を製造法 A の中で述べた一般式 (III) の化合物を合成する条件で反応せしめ、さらに

一般式 (XVI) の化合物との反応で生成したアルコールを常法によりトシル化、メシル化することにより得られる。

〔製造法 E〕

一般式 (I) (R はメチル基を意味する。) の化合物は、製造法 A、B、C または D で製造した一般式 (I) (R は水素原子を意味する。) の化合物を通常使用されている酸性条件下でアルコールをメチル化する方法を用いて製造することができる。例えば、一般式 (I) (R は水素原子を意味する。) の化合物をメタノール中、塩化水素で室温から溶媒の沸点温度条件下で、加熱することにより一般式 (I) (R はメチル基を意味する。) の化合物を製造することができる。また、一般式 (I) で R が水素原子の化合物を製造する過程で生成するアミン化合物 (水酸基の保護基 A' がある場合は前述した方法により脱保護する。) をアミンの保護基 Y' で保護した一般式 (XVIII)



〔式中、R1'、R2'、R6、Y'、n、X、R7'、R8' および *1、*2 および *3 は前記とそれぞれ同じ意味である。〕で示される化合物を通常用いられる方法により、アルコールをメチル化する。前記に記載の脱保護法を用いて、アミンの保護基 Y'、つづいて保護基 A (但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護基 A がベンジル基である場合には保護基 A の脱保護はしない。)、A''、A''' および R8' におけるアミノ基の保護基 (但し存在するものについてのみ) あるいは R1' におけるアセチル保護基を脱保護することにより、一般式 (I) (式中、R はメチル基を示し、R1、R2、R6、n、X、R7、R8 および *1、*2 および *3 は前記とそれぞれ同じ意味を有する。) の化合物が得られる。

アルコールのメチル化の具体的な例として、アルコールと 1 ないし 5 当量のヨウ化メチルあるいは臭化メチルを炭酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化ナ

トリウムまたは水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、室温から溶媒の還流温度の範囲で反応させることが挙げられる。また、別法として、アルコールの水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムなどのアルカリ溶液（水あるいはメタノールを溶媒とする。）に2ないし10当量の硫酸ジメチルを加え、室温から溶媒の還流温度で反応させることが挙げられる。

本発明に記載の種々の化合物は、必要により精製してもよく、通常公知の各種のクロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体）を用いて、例えば本明細書のR_f値等を指標として実施することができる。

前述の通り、一般式（I）の化合物は、2種または4種あるいは最大8種の異なる異性体として存在し得る。本発明方法は、純粋異性体およびラセミ混合物の双方を与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。

従って、不斉炭素を有しない一般式（V）または一般式（XIII）の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物としての一般式（II）、（XII）または（XIV）の化合物から出発して、あるいはラセミ化合物として一般式（III）または（XV）の化合物から出発して、異性体の混合物が得られる。同様に、一般式（III）または（XV）の化合物の純粋異性体、例えば、一般式（III）のR異性体（Rは水素原子）から出発して、2種の異性体のみの混合物（R, R）および（S, R）の混合物が得られ、さらに一般式（II）、（XII）または（XIV）の化合物の光学的に活性な異性体を使用するならば、純粋な異性体を得られる。

あるいはRが水素原子のとき、4種または2種の異性体の混合物が得られた場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルカノール（例えば、エタノール、イソプロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。

各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により、純粋異性体に分離できる。

出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。光学活性の異性体に分離精製することにより、より高活性の異性体のみを使用する為に効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬として好ましい。

本発明における一般式（I）の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。

一般式（I）の化合物からその塩となす場合には、一般式（I）の化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

本発明の3環性化合物およびその薬学的に許容される塩は、毒性が認められず医薬として有用であって、例えば、 β 3作動活性を有することから、 β 3関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として利用できる。 β 3関連疾患は、 β 3アドレナリンレセプターにより媒介される作動活性により改善され得る疾患の総称であり、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患（好ましくは消化器系の異常運動または潰瘍）、鬱病が挙げられる。特に本発明では、糖尿病、肥満、および高脂血症が好ましい例として挙げられる。即ち、血糖低下作用を示すことから、糖尿病の予防および治療薬に、また脂肪分解作用を示すことから、高脂血症の予防・治療薬、肥満の治療薬として有用である。

本発明の医薬を製造するに当たっては、有効量の一般式（I）で示される3環性化合物またはその塩に、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示さ

れる。

本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01～2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間ないし数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。

実施例

以下の実施例により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Precoated silica gel 60 F254 (MERCK社製) を使用した。クロロホルム：メタノール (100：1～4：1) または、酢酸エチル：n-ヘキサン (100：0～1：10) により展開後、UV (254nm) 照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR_f値は、遊離アミンの値を示す。有機溶媒の乾燥は、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (Wako-gel C-200：和光純薬社製) を使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、silica gel 60 (230～400メッシュ；MERCK社製) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) は、Precoated silica gel 60 F254 20×20cm 2mm (MERCK社製) を使用した。溶出はクロロホルム：メタノール=1：1で実施した。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR、Varian社) を用いて測定した。溶媒は特記しない限り重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 δ (ppm) で、また結合定数はJ (Hz) で示した。マスペクトル (M

S)はJEOL-JMS-SX102を用い、高速電子衝突マスペクトラム(FAB-MS)により測定した。データは第1表に示した。

中間体1

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ブロモエタンの合成

2-ブロモエチルアミン塩酸塩(25g、東京化成社製)とトリエチルアミン(34ml)の塩化メチレン(450ml)溶液に、氷冷攪拌下ベンジルオキシカルボニルクロリド(19ml)を20分かけて滴下し、室温にて19時間攪拌した。反応混合物を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後減圧下に溶媒留去した。残渣を氷冷し、結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄し標記化合物(29.4g)を得た。Rf: 0.58(クロロホルム)

中間体2

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)-5,6,

7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾールの合成

2-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール(4.33g、特開昭61-57555号に記載の方法にて調製)と中間体1(0.76g)のアセトン(200ml)溶液に、炭酸カリウム(11.28g)を加え、70℃で23時間加熱還流した。さらに中間体1(3.51g)と、炭酸カリウム(3.76g)を加え4.7時間加熱還流した。酢酸エチル(1.5L)と水(1L)を加え、抽出後有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(濃アンモニア水:メタノール:クロロホルム=1:9:150)で精製し、標記化合物(1.384g)を得た。Rf: 0.61(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

中間体3

2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-

2-イルオキシ)エチルアミンの合成

中間体2(5.4g)に30%臭化水素酢酸溶液(28.6ml)を加え、室温で1.0時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。沈殿を水と酢酸エチルの混合物に加え、6規定N

a OH溶液でpH 10に調整後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3.23g)を得た。Rf: 0.07 (メタノール: クロロホルム=1:10)

中間体4

3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)-

6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフランの合成

3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン(0.99g、文献Erdtman, H. et al., Acta Chem. Scand., 15, p1761 (1961)に従って調製)と中間体1(1.65g)のジメチルホルムアミド(11ml)溶液に、炭酸カリウム(2.20g)を加え室温で70.5時間攪拌した。中間体1(0.42g)と炭酸カリウム(0.74g)を加え、更に5時間攪拌した。反応混合物を60℃に加熱して4時間攪拌した後、室温まで冷まし、水(100ml)を加え14.5時間激しく攪拌した。析出物を濾取し水洗後、50℃にて3.5時間減圧乾燥して標記化合物(1.91g)を得た。Rf: 0.18 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)

中間体5

2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-

イルオキシ)エチルアミンの合成

中間体4(3.5g)に30%臭化水素酢酸溶液(50g)を加え、室温で1.2時間攪拌した。ジエチルエーテル(500ml)を加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。沈澱を水(100ml)に懸濁し、5規定NaOH溶液でpH 11に調整後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物(2.14g)を得た。Rf: 0.16 (メタノール:クロロホルム=1:10)

中間体6

3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)-

6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェンの合成

3-ヒドロキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン(23

7 mg、DT 2113455号に記載の方法に従って調製)と中間体1 (600 mg)のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液に、炭酸カリウム(500 mg)を加え室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄して乾燥後溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物(475.1 mg)を得た。Rf: 0.64 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

中間体7

2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミンの合成

中間体6 (475.1 mg)に30%臭化水素酢酸溶液(5 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル(25 ml)を加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。沈澱を水(100 ml)に溶解し、8規定NaOH溶液でpH11に調整後、酢酸エチル(50 ml×3)で抽出し、有機層を乾燥後溶媒を減圧下留去し、標記化合物(155.2 mg)を得た。Rf: 0.19 (メタノール:クロロホルム=1:10)

中間体8

(R)-2-ブromo-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノールの合成

アルゴン雰囲気下、2-ブromo-1-[3-ニトロ-4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン(カイザー(C. Kaiser)ら、J. Med. Chem., 17, 49 (1974)により報告された方法により調製)(1.01 g、70%純度)と(R)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-1H、3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール(100 mg、東京化成社製、以下、不斉触媒と称する。但し(R)もしくは(S)体がある。)の無水テトラヒドロフラン(20 ml、用時調製)溶液に、氷-塩寒剤冷却攪拌下、2Mボラン・ジメチルスルフィド錯体-テトラヒドロフラン溶液(2.16 ml、アルドリッチ社製)を5分間かけて滴下して加え、同温にて2時間攪拌した。

次に酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2～1：1）で精製し、標記化合物（1.015 g）を得た。Rf：0.41（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

保持時間：35.7分、分析条件：カラム：キラルセルAD（4.6 mm ϕ \times 25 cm）（ダイセル社製）；移動相：n-ヘキサン／2-プロパノール＝7／3；流速：0.5 ml／分；検出波長：254 nm；温度：35℃

中間体 9

(R) - 3 - ニトロ - 4 - ベンジルオキシ - [2 - ヨード - 1 -
(トリエチルシリルオキシ) エチル] ベンゼンの合成

上記中間体 8（695.6 mg）のアセトン（30 ml）溶液に、ヨウ化ナトリウム（2.96 g、和光純薬社製）を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣にクロロホルムと水を加え、有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。得られた油状物（0.78 g）、イミダゾール（408.5 mg）およびジメチルアミノピリジン（24.4 mg）をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、氷冷下塩化トリエチルシラン（452 mg）を加えた。直ちに室温まで温め1.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、2%硫酸銅溶液、水、ついで飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製し、標記化合物（915 mg）を得た。Rf：0.76（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 10

(S) - 3 - ニトロ - 4 - ベンジルオキシ - [2 - ヨード - 1 -
(トリエチルシリルオキシ) エチル] ベンゼンの合成

A. (S) - 2 - プロモ - 1 - [3 - ニトロ - 4 - (ベンジルオキシ) フェニ
ル] エタノールの合成

(S) 体の不斉触媒（東京化成社製）を用いた以外は、中間体 8 と同様に反応させ、処理した。

保持時間：47.3分，分析条件：カラム：キラルセルAD（ダイセル社製）
；移動相：n-ヘキサン／2-プロパノール＝7／3；流速：0.5ml／分；
検出波長：254nm；温度：35℃

B. (S)-3-ニトロ-4-ベンジルオキシ-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]ベンゼンの合成

上記の中間体から中間体9の合成法と同様に反応させ、処理した。Rf：0.76（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体11

(±)-N-[5-[2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミドの合成

氷冷した2-ブロモ-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-(ジメチルスルファモイルアミノ)フェニル]エタノン（カイザー（C. Kaiser）ら、J. Med. Chem., 17, 49～57（1974）により報告された方法により調製）（15.1g）の無水テトラヒドロフラン（197ml）溶液に、アルゴン下ボラン・テトラヒドロフラン錯体の1Mテトラヒドロフラン溶液（61.9ml、アルドリッチ社製）を一気に加え同温にて75分間攪拌した。酢酸エチル500mlで希釈し飽和塩化アンモニウム水を少しずつ加え有機層を2回洗浄した。有機層を分取後飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去した。更に真空ポンプで終夜減圧乾燥して標記化合物（14.91g）を得た。Rf：0.27（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

中間体12

(±)-N-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミドの合成

中間体11（14.9g）のアセトン（212.9ml）溶液にヨウ化ナトリウム（58.09g）を加え105分間加熱環流した。室温まで冷やし濾過後減圧下に溶媒留去した。残渣をジクロロメタン（240ml）と水（240ml）で分配し、有機層を23.5%（w/w%）亜硫酸水素ナトリウム水で2回洗

浄し、水洗ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧下溶媒留去した。更に真空ポンプで2時間減圧乾燥して褐色タール状物(ヨード体、15.51g)を得た。これをジメチルホルムアミド(75.6ml)に溶解し、室温にてイミダゾール(6.1g)、4-ジメチルアミノピリジン(346mg)を加え、ついでクロロトリエチルシラン(5.83ml)を加えた。35分間攪拌後酢酸エチル(250ml)とn-ヘプタン(100ml)で希釈し、水(125ml)、飽和硫酸銅溶液(125ml、2回)、水(125ml)ついで飽和食塩水(125ml)で洗浄、乾燥後減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、n-ヘキサン溶出画分より目的物(15.41g)を微褐色固体として得た。Rf: 0.86 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

中間体13

(R)-N' - [5 - [2 - ヨード - 1 - (トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミドの合成

A. (R)-N' - [5 - (2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミドの合成

中間体8の合成法に準じて、2-ブロモ-1-[4-(ベンジルオキシ)-3-(ジメチルスルファモイルアミノ)フェニル]エタノン(カイザー(C. Kaiser)ら、J. Med. Chem., 17, 49~57(1974)により報告された方法により調製)(1.058g)から標記化合物(925.7mg)を得た。

保持時間: R体19.5分, (S体17.5分); 分析条件: カラム: 4.6mm ID x 250mm CHIRALCEL OJ (ダイセル社); 移動相: エタノール/n-ヘキサン(1:1); 流速0.7ml/分; 検出254nm; 温度: 室温

B. (R)-N' - [5 - [2 - ヨード - 1 - (トリエチルシリルオキシ)エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミドの合成

中間体 12 (ラセミ) の合成と同様に上記中間体 (925 mg) から 2 工程にて標記化合物 (1.27 g) を得た。

中間体 14

(S) - N' - [5 - [2 - ヨード - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミドの合成

A. (S) - N' - [5 - (2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミドの合成

中間体 10 の合成法に準じて 2 - ブロモ - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - (ジメチルスルファモイルアミノ) フェニル] エタノン (カイザー (C. Kaiser) ら、J. Med. Chem., 17, 49 ~ 57 (1974) により報告された方法にり調製) (1.05 g) から不斉触媒として S - 体を用い標記化合物 (928.1 mg) を得た。

保持時間: (R 体 19.6 分), S 体 17.4 分; 分析条件: カラム 4.6 mm ID × 250 mm CHIRALCEL OJ (ダイセル社); 移動相 エタノール: n - ヘキサン (1:1); 流速 0.7 ml/分; 検出 254 nm; 温度: 室温

B. (S) - N' - [5 - [2 - ヨード - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド (中間体 14) の合成

中間体 12 (ラセミ) の合成と同様に上記中間体 (868.1 mg) から 2 工程にて標記化合物 (1.18 g) を得た。

中間体 15

1 - [4 - フロロ - 3 - ニトロフェニル] エタノンの合成

4' - フロロアセトフェノン (東京化成社製、13.8 g) を -10℃ に冷却した発煙硝酸 (100 ml) に、攪拌しながら二回に分けて加えた。室温まで温めた後 4 時間攪拌した。この混合物を氷 - 水 (1.0 L) にあけ、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒留去した。これをカラム

クロマトグラフィー（9／1～4／1：n-ヘキサン／酢酸エチル）で二回精製し、標記化合物（4.16 g）を得た。R_f：0.50（クロロホルム）

中間体 1 6

1- [3-アミノ-4-フロロフェニル] エタノンの合成

アルゴン置換した中間体 1 5（4.16 g）のメタノール（305 ml）溶液に、酸化白金（無水、189.7 mg）を加え、室温下1気圧水素にて還元した。6時間攪拌後、アルゴン置換し、クロロホルムで希釈し濾過した。減圧下溶媒留去し標記化合物（3.52 g）を得た。R_f：0.47（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 1 7

1- [4-フロロ-3- [(メチルスルホニル) アミノ]
フェニル] エタノンの合成

中間体 1 6（3.48 g）のピリジン（100 ml）溶液に、室温下、メタンスルホニルクロリド（1.93 ml）を加えた。2.5日攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチル（200 ml）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し（100 ml×3）、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（1／1：n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（3.9 g）を得た。R_f：0.23（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 1 8

2-プロモ-1- [4-フロロ-3- [(メチルスルホニル)
アミノ] フェニル] エタノンの合成

中間体 1 7（3.9 g）の1,4-ジオキサン溶液（50 ml）に、攪拌下、臭素（2.83 g）を加えた。この混合物を60℃に加温し1時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え析出物を碎き濾取した。これを冷エタノールで洗浄後、乾燥しエタノールから再結晶し標記化合物（3.69 g）を得た。R_f：0.30（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2, 3回展開）

中間体 1 9

(±) -N- [5 - [2 - ヨード - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミドの合成

中間体 1 1、1 2 の合成方法に準じて、反応・処理を行い、中間体 1 8 (7 . 4 8 g) から標記化合物 (1 0 . 2 2 g) を得た。R f : 0 . 3 6 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3)

中間体 2 0

(R) -N- [5 - [2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミドの合成

中間体 1 8 (1 . 5 3 g) を中間体 8 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (1 . 7 9 g) を得た。

保持時間 : R 体 3 1 . 1 分, (S 体 3 3 . 3 分) ; 分析条件 : カラム 4 . 6 mm I D × 2 5 0 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) ; 移動相エタノール : n - ヘキサン (1 : 1) ; 流速 0 . 3 ml / 分 ; 検出 2 5 4 nm ; 温度 : 室温

中間体 2 1

(R) -N- [5 - [2 - ヨード - 1 - [(トリエチルシリル) オキシ] エチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミドの合成

中間体 2 0 (1 . 7 8 g) を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (2 . 2 9 g) を得た。R f : 0 . 3 6 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3)

中間体 2 2

(S) -N- [5 - [2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミドの合成

中間体 1 8 (1 . 5 3 g) を中間体 8 の合成法に準じて、不斉触媒として S - 体を用いて反応・処理し標記化合物 (1 . 3 6 g) を得た。

保持時間 : (R 体 3 1 . 1 分), S 体 3 3 . 3 分 ; 分析条件 : カラム 4 . 6 mm I D × 2 5 0 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) ; 移動相エタ

ノール：n-ヘキサン（1：1）；流速0.3ml/分；検出254nm；温度：室温

中間体 2 3

(S)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミドの合成

中間体 2 2 (1.36g) を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (1.85g) を得た。Rf：0.36 (酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3)

中間体 2 4

1-[4-クロロ-3-ニトロフェニル]エタノンの合成

4'-クロロアセトフェノン（東京化成社製、15.5g）を-10℃に冷却した発煙硝酸（100ml）に、攪拌しながら二回に分けて加えた。室温まで温めた後4時間攪拌した。この混合物を氷-水（1.6L）にあげ、酢酸エチル（800ml）で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー（9/1～4/1：n-ヘキサン/酢酸エチル）で精製し、標記化合物（1.2g）を得た。Rf：0.52（クロロホルム）

中間体 2 5

1-[3-アミノ-4-クロロフェニル]エタノンの合成

中間体 2 4 (1.2g) のメタノール（260ml）溶液に、塩化スズ（II）（7.63g）、濃塩酸（5.48ml）を加え、室温にて3.5時間攪拌した。混合物を濃縮し飽和重曹水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮して標記化合物（970mg）を得た。Rf：0.49（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）

中間体 2 6

1-[4-クロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンの合成

中間体 2 5 (970mg) のピリジン（50ml）溶液に、室温下、メタンスルホニルクロリド（487μl）を加えた。2.5日攪拌後、飽和塩化アンモ

ニウム溶液に注ぎ、酢酸エチル（100ml）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し（50ml×3）、乾燥後減圧下濃縮して粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル：3/2～1/1）で精製し、標記化合物（890mg）を得た。Rf：0.41（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 27

2-ブロモ-1-[4-クロロ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンの合成

中間体 26（890mg）の1、4-ジオキサン溶液（10ml）に、攪拌下、臭素（605mg）を加えた。この混合物を60℃に加温し、1時間攪拌した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え析出物を碎き濾取した。これを冷エタノールで洗浄後、乾燥しエタノールから再結晶し、標記化合物（620mg）を得た。Rf：0.39（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 28

(R)-N-[5-[2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミドの合成

中間体 27（800mg）を中間体 8 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物（880mg）を得た。

保持時間：R体 14.1分，（S体 16.8分）；分析条件：カラム 4.6mm ID×250mm CHIRALPAK AD（ダイセル社）；移動相エタノール：n-ヘキサン（4：1）；流速 0.5ml/分；検出 254nm；温度：室温

中間体 29

(R)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミドの合成

中間体 28（880mg）を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物（1.24g）を得た。

中間体 3 0

(S) - N - [5 - [2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 -
クロロフェニル] メタンスルホンアミドの合成

中間体 2 7 (7 8 0 m g) を中間体 8 の合成法に準じて、S 体の不斉触媒を用いて反応・処理を行い標記化合物 (7 5 3 . 4 m g) を得た。

保持時間 : (R 体 1 4 . 1 分) , S 体 1 6 . 8 分 ; 分析条件 : カラム 4 . 6
mm I D × 2 5 0 mm C H I R A L P A K A D (ダイセル社) ; 移動相エタ
ノール : n - ヘキサン (4 : 1) ; 流速 0 . 5 m l / 分 ; 検出 2 5 4 n m ; 温度
: 室温

中間体 3 1

(S) - N - [5 - [2 - ヨード - 1 - [(トリエチルシリル)
オキシ] エチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド
の合成

中間体 3 0 (7 5 3 m g) を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記
化合物 (1 . 0 6 g) を得た。

中間体 3 2

1 - [4 - ブロモ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ]
フェニル] エタノンの合成

4 - ブロモ - 3 - ニトロアセトフェノン (5 . 0 g 、ランカスター (L a n
c a s t e r) 社製) のメタノール (8 9 0 m l) 溶液に、塩化スズ (II) (1
9 . 4 g) 、濃塩酸 (1 7 m l) を加え、室温にて 3 . 5 時間攪拌した。飽和重
曹水 (4 7 0 m l) を加え、析出した沈殿物を濾過後、酢酸エチルで抽出した。
有機層を乾燥後減圧下濃縮して標記化合物 (3 . 9 7 g) を得た。R f : 0 . 4
3 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

上記化合物 (3 . 9 7 g) のピリジン (2 1 m l) 溶液に、室温下、メタン
スルホニルクロリド (1 . 8 m l) を加え、1 時間攪拌後、水 (1 4 2 m l) に
注いだ。一晚攪拌後、析出した沈殿を濾別し、酢酸エチルで溶解した。有機層を
飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物 (4 . 0 8 g) を得た。R

f : 0.41 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体 3 3

2-ブロモ-1-[4-ブロモ-3-[(メチルスルホニル)
アミノ]フェニル]エタノンの合成

中間体 3 2 (4.08 g) の 1,4-ジオキサン溶液 (40 ml) に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら、臭素 (0.75 ml) を加えた。この混合物を 60 °C に加温し 1.5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、水を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧下濃縮して粗精製物 (6.28 g) を得た。これに酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1 の混合溶液を加え、加温冷却後、析出物を濾取し標記化合物 (4.0 g) を得た。R_f : 0.54 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体 3 4

(R)-N-[5-[2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル]-2-
プロモフェニル]メタンスルホンアミドの合成

中間体 3 3 (22.0 g) を中間体 8 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (23.1 g) を得た。R_f : 0.36 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体 3 5

(R)-N-[5-[2-ヨード-1-[(トリエチルシリル)
オキシ]エチル]-2-プロモフェニル]メタンスルホンアミド
の合成

中間体 3 4 (1.85 g) を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (2.48 g) を得た。R_f : 0.26 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5)

中間体 3 6

2-ベンジルオキシ-5-アセチルベンゼンスルホニルクロリド
の合成

1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノン (2.41 g)

(ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462-472 (1967) により報告された方法により調製) を酢酸 (5 ml) に溶解し、濃塩酸 5 ml を加えた。-10℃にて攪拌下亜硝酸ナトリウム (1.0 g) の水溶液 (7 ml) を50分間かけて加えた。氷冷下、更に28分間攪拌し塩化チオニル (3.5 ml) の酢酸 (6.5 ml) 溶液、塩化第二銅・2水和物 (720 mg) の水溶液 (3 ml) を順次加え、室温に戻しながら6時間攪拌した。析出物を濾取しクロロホルムに溶解し、水洗後、乾燥して減圧下50 ml に濃縮して2-ベンジルオキシ-5-アセチルベンゼンスルホニルクロリドのクロロホルム溶液を調製した。

中間体 3 7

N-メチル- (2-ベンジルオキシ-5-アセチルベンゼン)
スルホンアミドの合成

中間体 3 6 のクロロホルム溶液に40%メチルアミン水溶液 (1.0 ml) を加え、室温にて16.5時間攪拌した。反応混合物に水 (50 ml) を加え有機層を分取した。水層をクロロホルム (50 ml) で一回抽出し合一した有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下溶媒留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム~メタノール:クロロホルム=1:19) で精製し標記化合物 (200 mg) を得た。Rf: 0.05 (クロロホルム)

中間体 3 8

N-メチル- [2-ベンジルオキシ-5- (2-プロモアセチル)
ベンゼン] スルホンアミドの合成

アルゴン雰囲気下、臭化第二銅 (II) (6.02 g) を酢酸エチル (150 ml) に懸濁し、加熱還流攪拌下、中間体 3 7 (3.91 g) のクロロホルム (150 ml) 溶液を加えた。5.5時間還流した後、62℃に冷却しクロロホルムで希釈した後、懸濁液を熱濾過し、減圧濃縮した。残渣をイソプロピルアルコールに懸濁し、析出物を濾取し、冷イソプロピルアルコールで洗浄後、乾燥し、標記化合物 (2.04 g) を得た。Rf: 0.83 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)

中間体 3 9

(R) - N - メチル - [5 - (2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル)
- 2 - ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミドの合成

中間体 3 8 (8 0 0 m g) を中間体 8 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (7 5 2 . 2 m g) を得た。R f : 0 . 1 5 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

中間体 4 0

(R) - N - メチル - [5 - (2 - ヨード - 1 - [(トリエチルシリル)
オキシ] エチル) - 2 - ベンジルオキシ] ベンゼンスルホンアミド
の合成

中間体 3 9 (4 6 2 . 8 m g) を中間体 9 の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (5 8 7 . 9 m g) を得た。R f : 0 . 5 3 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

中間体 4 1

N - メチル - [2 - クロロ - 5 - (2 - ブロモアセチル)
ベンゼン] スルホンアミドの合成

N - メチル - (2 - クロロ - 5 - アセチルベンゼン) スルホンアミド (T .
F u j i k u r a e t . a l . , C h e m . P h a r m . B u l l . , 3 0
(1 1) , 4 0 9 2 - 4 1 0 1 (1 9 8 2)) に記載の方法に準じて調整 (3
. 2 9 g) の 1、4 - ジオキサン溶液 (3 5 m l) に、攪拌下、臭素 (0 . 7 2
m l) を加えた。この混合物を 6 0 ° C に加温し 2 時間攪拌した。室温まで冷却し
た後、減圧下濃縮した。残渣に水 (2 5 m l) を加え酢酸エチル (4 0 m l) で
抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒留去した。シリカゲルクロマトグ
ラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) で精製し、黄色油状物として標
記化合物 (2 . 3 5 g) を得た。R f : 0 . 4 9 (酢酸エチル : n - ヘキサン =
1 : 1)

中間体 4 2

(R) - N - メチル - [5 - (2 - ブロモ - 1 - ヒドロキシエチル)

－2－クロロ] ベンゼンスルホンアミドの合成

中間体41 (2.35 g) を中間体8の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (2.10 g) を得た。Rf : 0.58 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体43

(R)－N－メチル－[5－(2－ヨード－1－[(トリエチルシリル)オキシ]エチル)－2－クロロ]ベンゼンスルホンアミドの合成

中間体42 (2.05 g) を中間体9の合成法に準じて、反応・処理し標記化合物 (1.75 g) を得た。Rf : 0.58 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

中間体44

(±)－N－[3－[2－ヨード－1－(トリエチルシリルオキシ)エチル]フェニル]メタンスルホンアミドの合成

中間体11、12の合成法に準じて、2－ブロモ－1－[3－(メチルスルホニル)アミノフェニル]エタノン (45 g) (ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 9, 88~97 (1966) により報告された方法により調製) から標記化合物 (68.25 g) を得た。Rf : 0.48 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

中間体45

(R)－2－ブロモ－1－(3－ニトロフェニル)エタノールの合成

2－ブロモ－1－(3'－ニトロフェニル)エタノン (769 mg) と不斉触媒 (R体、100 mg、東京化成社製) の無水テトラヒドロフラン (20 ml、用時調製) 溶液に、氷－塩寒剤冷却攪拌下、2Mボラン・ジメチルスルフィド錯体－テトラヒドロフラン溶液 (2.16 ml、アルドリッチ社製) を5分間かけて滴下して加え、反応・処理して、標記化合物 (768 mg) を得た。Rf : 0.72 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

保持時間 : 9.00分, 分析条件 : カラム : キラルセルAD (ダイセル社製)

); 移動相: n-ヘキサン/エタノール=1/1; 流速: 0.5 ml/分; 検出波長: 254 nm; 温度: 35°C

中間体 4 5'

(R)-3-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-ニトロベンゼンの合成

上記中間体 4 5 (768 mg) のアセトン (30 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (2.96 g、和光純薬社製) を加え、反応・処理した。得られたヨウ化物 (795 mg)、イミダゾール (408.5 mg) およびジメチルアミノピリジン (24.4 mg) ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下塩化トリエチルシラン (452 mg) を加え、反応・処理して標記化合物 (994 mg) を得た。Rf: 0.43 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)

中間体 4 6

N-メチル-3-(2-ブロモアセチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

A. N-メチル-3-アセチルベンゼンスルホンアミドの合成

3-アセチルベンゼンスルホンイルフロリド (2 g、アクロス社製) のピリジン (20 ml) 溶液に、室温にて 40%メチルアミン/メタノール (2.02 ml、和光純薬社製) を加え、2時間攪拌した。さらに、40%メチルアミン/メタノール (2.02 ml) を追加し、40分間攪拌した。5規定塩酸と水 (約 40 ml) を加え、反応を停止し (pH 4)、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、乾燥後、減圧下溶媒留去することにより、標記化合物 (996 mg) を得た。Rf: 0.64 (メタノール:クロロホルム=1:10)。

B. N-メチル-3-(2-ブロモアセチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

上記化合物 (990 mg) の 1,4-ジオキサン (15.8 ml) 溶液に、臭素 (769 mg) を加え、60°Cにて、一時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣に水 (18 ml) を加え、氷冷下激しく攪拌した。生じた沈殿を砕き、濾取し水洗した。室温にて減圧下、乾燥し、標記化合物 (1.18 g) を得た。Rf: 0.63 (メタノール:クロロホルム=1:10)

中間体 4 7

1 - (3, 5 - ジニトロフェニル) エタノンの合成

アルゴン雰囲気下、マロン酸ジメチル (8 m l) の無水テトラヒドロフラン (7 0 m l) 溶液に、 -10°C 以下にて0. 9 2 M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン (7 8 m l、アルドリッチ社製) を3 0 分かけて滴下した。更に1 5 分攪拌し、3, 5 - ジニトロベンゾイルクロリド (8. 0 g、東京化成社製) のクロロホルム (3 5 m l) 溶液を1 5 分かけて滴下した。反応溶液を室温に戻し5 9 時間攪拌した。減圧下に溶媒留去し、得られた黄色アモルファス (3 6. 7 2 g) を酢酸 (4 2 m l) - 水 (3 5 m l) 混合液に溶解し、濃硫酸 (5 m l) を加え加熱還流下5 時間攪拌した。反応混合物を氷3 0 0 m l に注ぎ析出してきた固体を濾取した。これを水洗し減圧下室温にて乾燥後 (6. 3 5 g) エタノール (5 m l) より再結晶して標記化合物 (2. 1 g) を得た。R f : 0. 7 9 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

中間体 4 8

1 - (3 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) エタノンの合成

攪拌した中間体 4 7 (5 0 3 m g) の酢酸 (1 0 m l) 溶液に氷 - 塩寒剤冷却下、塩化第一スズ (1. 4 3 g、無水) の濃塩酸 (5 m l) 溶液を5 分かけて滴下した。冷浴をはずし徐々に室温まで戻しながら更に3 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水 (1 0 0 m l) に注ぎ、更に飽和重曹水を足してp H 8 に調整して酢酸エチルで抽出した (5 0 m l \times 3)。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒留去して標記化合物 (1 6 0 m g) を得た。R f : 0. 5 1 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2)

中間体 4 9

1 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) エタノンの合成

中間体 4 8 (3 5 0 m g) を硫酸1 0 m l (水5 m l に濃硫酸5 m l を加えて調製) に溶解し氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム (1 4 0 m g) の水溶液 (5 m l) を5 分かけて滴下した。更に2 5 分間攪拌した後上記硫酸溶液 (1 0 m l) を追加し、 120°C にて加熱還流下3 0 分攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチ

ル (40 ml × 2) で抽出した。有機層を乾燥後減圧下溶媒を留去して粗精製物 (293 mg) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム～メタノール：クロロホルム=3：97～5：95で溶出) で精製して標記化合物 (154 mg) を得た。R_f：0.40 (メタノール：クロロホルム=1：9)

中間体 5 0

1 - (3 - ベンジルオキシ - 5 - ニトロフェニル) エタノンの合成

中間体 4 9 (154 mg) を無水ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、室温にて無水炭酸カリウム (360 mg)、臭化ベンジル (0.22 ml)、ヨウ化ナトリウム (130 mg) を順次加え、11.5 時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、反応を停止し、更に水 50 ml を加え酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。有機層を水 (100 ml)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去して粗精製物 (277 mg) を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：n - ヘキサン=1：9で溶出) で精製して標記化合物 (140 mg) を得た。R_f：0.91 (メタノール：クロロホルム=1：9)

中間体 5 1

1 - (3 - アミノ - 5 - ベンジルオキシフェニル) エタノンの合成

中間体 5 0 (140 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下酸化白金 (5 mg) を加え、氷冷して反応系内を水素置換した。氷冷下、11.5 時間攪拌し、反応系内をアルゴン置換しクロロホルム (20 ml) を加えた。触媒を濾去し濾液を減圧下に溶媒留去して標記化合物 (116 mg) を得た。R_f：0.82 (メタノール：クロロホルム=1：9)

中間体 5 2

1 - [3 - ベンジルオキシ - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ]フェニル] エタノンの合成

ラーセン (A. A. Larsen) ら、J. Med. Chem., 10, 462 - 472 (1967) により報告された方法に準じて、反応・処理を行い、中間体 5 1 (116 mg) とメタンサルホニルクロリド (40 μl) からシリカ

ゲルクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝5：95溶出）の精製を経て標記化合物（142mg）を得た。Rf：0.47（メタノール：クロロホルム＝1：9）

中間体 5 3

2-ブロモ-1-[3-ベンジルオキシ-5-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノンの合成

中間体 3 8に記載の方法と同様にして、中間体 5 2（140mg）と臭化第二銅（223mg）から標記化合物（172mg）を得た。Rf：0.78（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）

中間体 5 4

1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]エタノンエチレンアセタールの合成

アルゴン雰囲気下、4-アセチル安息香酸エチル（9.61g、和光純薬社製）をトルエン（200ml）に溶解し、エチレングリコール（20ml）とp-トルエンスルホン酸水和物（200mg）を加え、Dean-Stark装置にて脱水しながら24時間加熱還流した。室温まで冷ましトルエン層を水（100ml×2）、飽和食塩水（100ml）で順次洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮乾固して標記化合物（12.76g）を得た。Rf：0.58（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

中間体 5 5

1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エタノンの合成

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（1.90g）を無水テトラヒドロフラン（120ml）に懸濁し、これに氷冷下、中間体 5 4（12.76g）の無水テトラヒドロフラン（40ml）溶液を15分かけて滴下し、更に90分間攪拌した。酢酸エチル（100ml）を25分間かけて徐々に加えて反応を停止し、ついで1規定硫酸（100ml）を30分間かけて加えた。更に室温にて45分間攪拌して水100mlを加え有機層を分取した。水層を酢酸エチル（100ml×2）で抽出し、有機層を合一して水（100ml）、飽和食塩

水 (100 ml) で順次洗浄して、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣 (12.25 g) をアセトン (200 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸水和物 (200 mg) を加え、室温にて20時間攪拌した。1H-NMRにて反応終了を確認後アセトン溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (50 ml)、水 (50 ml) で分配し、有機層を分取して飽和食塩水で洗浄後乾燥して減圧下に溶媒留去して、標記化合物 (6.688 g) を得た。Rf : 0.19 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

中間体 5 6

1 - [4 - (アセトキシメチル) フェニル] エタノンの合成

中間体 5 5 (6.67 g) をピリジン (7.3 ml) に溶解し、無水酢酸 (6.3 ml) を加え、室温にて12.5時間攪拌した。水 (300 ml) を加えて反応を停止し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。水層を酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出し、有機層を合一して水 (100 ml)、1規定塩酸 (50 ml) ついで飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄して、乾燥後、減圧下に溶媒留去して標記化合物 (8.27 g) を得た。Rf : 0.56 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体 5 7

1 - [3 - ニトロ - 4 - (アセトキシメチル) フェニル]

エタノンの合成

発煙硝酸 (80 ml) を氷-塩寒剤冷却下、中間体 1 2 6 (8.09 g) を一気に加えた。そのままの温度に保ちながら10分間攪拌した後、氷と水の混合物 (300 ml) に注いだ。酢酸エチル (80 ml × 3) で抽出し、有機層を水 (100 ml × 3)、飽和重曹水ついで飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒留去した。残渣 (9.70 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製し標記化合物 (8.41 g) を得た。Rf : 0.36 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

中間体 5 8

1 - [3 - アミノ - 4 - (アセトキシメチル) フェニル]

エタノンの合成

中間体 57 (1.97 g) をメタノール (358 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下塩化第一スズ (10.55 g) と濃塩酸 (7.5 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。飽和重曹水 (200 ml) を加え、室温にて 75 分間攪拌後析出した無機塩をセライト濾去し、濾液を減圧下およそ 200 ml に濃縮した。酢酸エチル (300 ml) で抽出し飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残渣 (1.32 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) で精製し標記化合物 (0.56 g) を得た。R_f : 0.31 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

中間体 59

1- [3- (メチルスルホニル) アミノ-4- (アセトキシメチル) フェニル] エタノンの合成

中間体 58 (0.56 g) をピリジン (3.6 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下メタンスルホニルクロリド (215 μ l) を加え、室温にて 26 時間攪拌した。水 (5 ml) を加え酢酸エチル (20 ml \times 3) で抽出し、有機層を 1 規定塩酸 (50 ml \times 2)、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒留去して標記化合物 (0.58 g) を得た。R_f : 0.39 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)

中間体 60

2-ブロモ-1- [3- (メチルスルホニル) アミノ-4- (アセトキシメチル) フェニル] エタノンの合成

中間体 38 の合成方法と同様にして、中間体 59 (285 mg) と臭化第二銅 (491 mg、関東化学社製) から標記化合物 (430 mg) を調製した。R_f : 0.44 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)

中間体 61

2-メトキシ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロヘプタ [b] インドールの合成

3-メトキシフェニルヒドラジン・塩酸塩 (2.62 g、ランカスター社製)

とシクロヘプタノン（1.77 ml、東京化成社製）を氷酢酸（30 ml）に溶解し、4 規定塩化水素／1, 4-ジオキサン溶液（1.77 ml、アルドリッチ社製）を加え、アルゴン雰囲気下 110℃にて 1 時間加熱還流した。反応混合物を氷と水の混合物（300 ml）に注ぎ、8 規定水酸化ナトリウム溶液を注意深く加え pH 6 から 7 に調整し、酢酸エチル（400 ml）で抽出して、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）で精製し、標記化合物（1.29 g）を得た。R_f：0.43（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）

中間体 6 2

2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ
シクロヘプタ [b] インドールの合成

氷-塩寒剤冷却下、アルゴン雰囲気中、中間体 6 1（1.29 g）の無水ジクロロメタン（35 ml）溶液に、攪拌下、1 規定三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液（18 ml）を 5 分間かけて滴下した。同温にて 7 分間攪拌し、氷冷にて更に 2.5 時間攪拌した。メタノール（35 ml）を注意深く滴下して反応を停止し、水（300 ml）で希釈した。これをクロロホルム（200 ml × 2）で抽出し、合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。更に室温で減圧乾燥し標記化合物（1.23 g）を得た。R_f：0.17（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）

中間体 6 3

2-（2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ）-
5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロヘプタ
[b] インドールの合成

中間体 6 2（4.33 g）と中間体 1（4.65 g）のアセトン（20 ml）溶液に、炭酸カリウム（4.15 g）を加え、60℃で 2 時間加熱還流した。酢酸エチルと水を加え、抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）で精製し、標記化合物（969.3 mg）を得た。R_f：0.48（

酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：10にて一回展開後、酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1にて更に一回展開）

中間体 6 4

2-（5，6，7，8，9，10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ

〔b〕インドール-2-イルオキシ）エチルアミンの合成

中間体 6 3（969，3mg）に30%臭化水素酢酸溶液（10ml）を加え、室温で2，0時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。沈澱を水に溶解し、8規定NaOH溶液でpH10に調整後、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物（579，7mg）を得た。Rf：0，14（メタノール：クロロホルム＝1：10）

中間体 6 5

4-アセチルアミノシクロヘキサノンの合成

氷冷下、トランス-4-アセトアミドシクロヘキサノール（20，85g、東京化成社製）の水（21，6ml）懸濁液に、氷冷下三酸化クロム（9，28g）、濃硫酸（8，1ml）、水（33，4ml）から調製したJone's試薬を8分間かけて加えた。氷冷下、更に5時間攪拌し冷蔵庫に二晩放置した。これをクロロホルム（70ml×10）で抽出し、飽和重曹水で洗浄後、乾燥して減圧下溶媒留去した。更に室温にて減圧乾燥して標記化合物（8，45g）を得た。Rf：0，40（メタノール：クロロホルム＝1：10）

中間体 6 6

（±）-6-アセチルアミノ-2-メトキシ-5，6，7，8-

テトラヒドロ-9H-カルバゾールの合成

3-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩（9，77g，ACROS社製）及び中間体 6 5（8，58g）をエタノール（83ml）に溶解し、4規定塩化水素／1，4-ジオキサン（35ml、アルドリッチ社製）を加え、3時間加熱還流した。室温に冷まし析出物を濾去し、濾液を減圧下に溶媒留去した。残渣にエタノール-n-ヘプタンを加えて濃縮乾固した後エタノール少量に溶解し、水を

加え析出物をトリチュレートして濾取水洗し42℃にて減圧乾燥した。これを少量のエタノールでトリチュレートし、酢酸エチル(200ml)で晶析して濾取し酢酸エチルで洗浄後、室温にて減圧乾燥して標記化合物(5.188g、1次量)を得た。Rf: 0.45 (メタノール:クロロホルム=1:10)

中間体67

(±)-2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-アセチルアミノ-9H-カルバゾールの合成

氷-塩寒剤冷却下、アルゴン雰囲気中、中間体66(246mg)の無水ジクロロメタン(20ml)溶液に、攪拌下、1規定三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(2.0ml)を5分間かけて滴下した。同温にて2.75時間攪拌した。メタノール(10ml)を注意深く滴下して反応を停止し、室温まで昇温後、水(50ml)で希釈した。これをジクロロメタン(50ml×2)で抽出し、合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:19~1:9)で精製し、標記化合物(38mg)を得た。Rf: 0.18 (メタノール:クロロホルム=1:9)

中間体68

2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-アセチルアミノ-9H-カルバゾールの合成

中間体67(65mg)と中間体1(217mg)のアセトン(10ml)溶液に、炭酸カリウム(193mg)を加え、60℃で19時間加熱還流した。酢酸エチル(100ml)と水(100ml)を加え、抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム~メタノール:クロロホルム=1:100~5:95)で粗精製し、更にPTLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=9:1)で精製し、標記化合物(10.1mg)を得た。Rf: 0.26 (酢酸エチル:n-ヘキサン=9:1)

実施例 1

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H
- カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチ
ル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド

A. (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9
H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - (トリエチル
シリルオキシ) エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメ
チルスルファミド (中間体 69) の合成

中間体 3 (0.5 g)、中間体 13 (1.24 g) そしてジイソプロピルエ
チルアミン (2.2 ml) の無水ジメチルアセタミド (6.3 ml) 溶液を、ア
ルゴン雰囲気下、50℃にて25時間攪拌した。水 (100 ml) で希釈後、酢
酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄後、
乾燥して減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルパッドでろ過し (酢酸エチル溶
出)、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム =
1 : 20) で精製して標記化合物 (497.9 mg) を得た。R_f : 0.35 (メ
タノール : クロロホルム = 1 : 20)

B. (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9
H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエ
チル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド
の合成

中間体 69 (497.9 mg) の無水テトラヒドロフラン (26 ml) 溶液
に、氷酢酸 (333 μl)、1 規定テトラ n - ブチルアンモニウムフロリド / テ
トラヒドロフラン溶液 (5.2 ml) 加え、室温にて1.6時間攪拌した。飽和
重曹水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥後、
減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロ
ロホルム = 1 : 20 ~ 1 : 10) で精製し、標記化合物 (281.6 mg) を得
た。R_f : 0.08 (メタノール : クロロホルム = 1 : 20)

実施例 2

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H
- カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチ
ル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド・塩酸
塩

実施例 1 の化合物 (281.6 mg) を無水ジクロロメタン (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 -70°C に冷却し、攪拌下 1 規定三臭化ホウ素 / ジクロロメタン溶液 (1.3 ml) を 3 分間かけて滴下した。2 時間攪拌後メタノール (20 ml) を注意深く滴下して加え反応を停止し、室温まで昇温して水 (200 ml) で希釈した。ジエチルエーテル (200 ml) で洗浄し、水層を 8 規定水酸化ナトリウム溶液で pH 10 に調整し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (濃アンモニア水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 9 : 100) で精製し、0.1 規定塩化水素 / エタノール溶液で塩酸塩として、標記化合物 (94.6 mg) を得た。R_f : 0.07 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

保持時間 : R 体 14.6 分, (S 体 17.0 分) ; 分析条件 : カラム : 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本 ; 移動相 0.5 M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル 6 : 4 ; 流速 0.5 ml / 分 ; 検出 254 nm ; 温度 40°C

実施例 3

(S) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H
- カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチ
ル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド・塩酸
塩

中間体 14 と中間体 3 を実施例 1、2 の化合物の合成法と同様に反応・処理して標記化合物を得た。MS : 489 (MH⁺)

保持時間 : R 体 (14.6 分), S 体 17.0 分 ; 分析条件 : カラム : 4.

6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2本;
移動相 0.5 M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル 6 : 4 ; 流速 0.5 ml / 分 ; 検出 254 nm ; 温度 40 °C

実施例 4

(±) -N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド・塩酸塩

中間体 12 (590.6 mg) と中間体 3 (277 mg) を実施例 1、2 の化合物の合成法と同様に反応・処理して標記化合物 (14.2 mg) を得た。
Rf : 0.07 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) MS : 489 (MH⁺)

実施例 5

(R) -N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] メタンサルホンアミド・塩酸塩

A. (R) -N, N - [[2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] - [2 - (トリエチルシリルオキシ) - 2 - [3 - ニトロ - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル]] エチル] アミン (中間体 70) の合成

中間体 9 (770 mg)、中間体 3 (350 mg) およびヒューニツヒ塩基 (1.3 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (5 ml) 溶液を 60 °C で 7 時間攪拌し、更に室温にて 13.6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) および水 (50 ml) を加え抽出し、水層をさらに酢酸エチル (30 ml) で抽出した。合一した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 ~ 1 : 2) で精製し、標記化合物 (334 mg) を得た。Rf : 0.41 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19)

B. (R) -N, N, N - [(ベンジルオキシカルボニル) - [2 - (5, 6,

7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル]
- [2- (トリエチルシリルオキシ) - 2- [3-ニトロ-4- (ベンジ
ルオキシ) フェニル]] エチル] アミン (中間体 71) の合成

アルゴン雰囲気中、中間体 70 (148 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (60 μ l) を加え、氷冷攪拌下、ベンジルクロロホルメート (0.2 ml、アルドリッチ社製) を加えた。30分攪拌後、室温にて5.3時間攪拌した。飽和重曹水 (20 ml) で希釈し、クロロホルム (20 ml \times 2) で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物 (78 mg) を得た。Rf: 0.67 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1)

C. (R)-N, N, N- [(ベンジルオキシカルボニル) - [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル]
- [2- (トリエチルシリルオキシ) - 2- [3-アミノ-4- (ベンジ
ルオキシ) フェニル]] エチル] アミン (中間体 72) の合成

アルゴン置換した中間体 71 (65 mg) のメタノール (6 ml) 溶液に、氷冷下、酸化白金 (無水、6 mg、和光純薬社製) を加え、1気圧水素にて還元した。3.4時間攪拌後、アルゴン置換し、クロロホルムで希釈し触媒を濾去した。減圧下溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4~1:3) で精製し、標記化合物 (32 mg) を得た。Rf: 0.12 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)

D. (R)-N- [5- [2- [ベンジルオキシカルボニル- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチル]
アミノ] -1- (トリエチルシリルオキシ) エチル] -2- (ベンジルオ
キシ) フェニル] メタンスルホンアミド (中間体 73) の合成

中間体 72 (183 mg) のピリジン (1 ml) 溶液に、室温下、メタンスルホンクロリド (20 μ l) を加え、1時間攪拌後、水を加え3時間攪拌し、氷冷し析出した沈殿を濾取した。酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗

浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4～1：2）で精製し、標記化合物（192mg）を得た。Rf：0.54（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）

E. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成
中間体73（192mg）に、室温にて30%臭化水素酢酸溶液（4ml）を加え1時間攪拌し、ジエチルエーテルで希釈し更に攪拌した。沈殿を濾取しジエチルエーテルで洗浄し、水に溶解した。8規定水酸化ナトリウム溶液でpH10に調整後、酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄して乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝5：95～7：93）で精製し、0.1規定塩化水素／エタノールで塩酸塩化し、標記化合物（105.9mg）を得た。Rf：0.34（メタノール：クロロホルム＝1：9）

実施例 6

(R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例5の化合物の遊離塩基（378mg）を実施例2の化合物の合成法に準じて、反応・処理し、常法により塩酸塩化することにより、標記化合物（178mg）を得た。Rf：0.03（メタノール：クロロホルム＝1：9）

保持時間：R体：29.1分，（S体：34.0分）；分析条件：カラム：キラルセルOJ-R（ダイセル社製）2本；移動相：0.5M NaClO₄-HClO₄緩衝液（pH2.0）／CH₃CN＝70／30；流速：0.5ml／分；圧：56kg／cm²；検出波長：254nm；温度：40℃

実施例 7

(S)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]

]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体3と中間体10を実施例5、6の合成法に準じて、反応・処理して標記化合物を合成した。MS: 460 (MH+)

保持時間: (R体: 29.1分), S体: 34.0分; 分析条件: カラム: キラルセルOJ-R (ダイセル社製) 2本; 移動相: 0.5M NaClO₄-HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / CH₃CN=70/30; 流速: 0.5ml/分; 圧: 56kg/cm²; 検出波長: 254nm; 温度: 40°C

実施例8

(±)-N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体3と中間体9のラセミ体(中間体8の合成において、不斉触媒を用いず、還元剤として、1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液を用いることにより調整)を実施例5、6の合成法に準じて、反応・処理して標記化合物を合成した。Rf: 0.03 (メタノール: クロロホルム=1:9) MS: 460 (MH+)

実施例9

(R)-N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド (中間体74)

中間体21 (429.7mg)、中間体3 (250mg) およびヒューニッヒ塩基 (945μl、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (2ml) 溶液を60°Cで10時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマト

グラフィー（クロロホルム～メタノール：クロロホルム＝１：１００）で精製し、標記化合物（２１０．６ｍｇ）を得た。Rf：０．６０（メタノール：クロロホルム＝１：１０）

B. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩の合成

中間体 74（１９９．５ｍｇ）の無水テトラヒドロフラン（１１ｍｌ）溶液に酢酸（１４６μｌ）とテトラブチルアンモニウムの１Ｍテトラヒドロフラン溶液（２．２８ｍｌ）を加え、室温にて８０分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝１：２０）で精製し、フリー体（１５８．７ｍｇ）を得た。Rf：０．２０（メタノール：クロロホルム＝１：１０）

０．１Ｎ塩化水素／エタノール（１．１等量）を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、５０℃で減圧乾燥して標記化合物（１３８．６ｍｇ）の粉末を得た。

保持時間：R体１６．７分，（S体２６．１分）；分析条件：カラム４．６mm ID×２５０mm CHIRALPAK AD（ダイセル社）１本；移動相ヘキサン／エタノール（３：７）；流速０．５ml／分；検出２５４nm；温度室温

実施例 10

(S)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体 23 と中間体 3 を用いて、実施例 9 に記載の方法に準じて標記化合物を得た。Rf：０．２０（メタノール：クロロホルム＝１：１０）MS：４６２（MH+）

保持時間：（R体１６．７分），S体２６．１分；分析条件：カラム４．６

mm ID×250mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) 1本; 移動相
ヘキサン/エタノール (3:7); 流速 0.5 ml/分; 検出 254 nm; 温度
室温

実施例 1 1

(±)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル
]-2-フロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体 19 と中間体 3 を用いて、実施例 9 に記載の方法に準じて標記化合物
を得た。Rf: 0.20 (メタノール:クロロホルム=1:10) MS: 462
(MH+)

実施例 1 2

(R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル
]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチル
シリル)オキシ]エチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド
(中間体 75)

中間体 29 (850.8 mg)、中間体 3 (400 mg) およびヒューニッ
ヒ塩基 (2.0 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (5.2 ml)
溶液を 60℃で 11 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水
(100 ml) を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶
媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム~3%メタノール
/クロロホルム) で精製し、標記化合物 (330 mg) を得た。Rf: 0.44
(メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル
]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

中間体 75 (330 mg) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に酢酸 (120 μ l) とテトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 (874 μ l) を加え、室温にて 70 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し飽和重曹水 (200 ml) ついで飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム～5% メタノール/クロロホルム) で精製し、フリー体 (196 mg) を得た。Rf : 0.22 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

0.1N 塩化水素/エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、50℃ で減圧乾燥して標記化合物 (208.5 mg) の粉末を得た。

保持時間 : R 体 20.8 分, (S 体 27.0 分) ; 分析条件 : カラム 4.6 mm ID \times 250 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) 1 本 ; 移動相 ヘキサン/エタノール (3 : 7) ; 流速 0.5 ml/分 ; 検出 254 nm ; 温度 室温

実施例 13

(S)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体 31 と中間体 3 を用いて、実施例 9 に記載の方法に準じて標記化合物を得た。Rf : 0.22 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) MS : 478 (MH⁺)

保持時間 : (R 体 20.8 分), S 体 27.0 分 ; 分析条件 : カラム 4.6 mm ID \times 250 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) 1 本 ; 移動相 ヘキサン/エタノール (3 : 7) ; 流速 0.5 ml/分 ; 検出 254 nm ; 温度 室温

実施例 14

(±)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]

]-2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体 27 を中間体 11、12 の合成法に準じて合成し、(±)-N-[5-
-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-クロロフェニ
ル] メタンスルホンアミドを得た。この中間体と中間体 3 を用いて、実施例 12
に記載の方法に準じて標記化合物を得た。R_f: 0.22 (メタノール: クロロ
ホルム=1:10) MS: 478 (MH⁺)

実施例 15

(R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル
]-2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチル
シリル)オキシ]エチル]-2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド
(中間体 76)

中間体 35 (482.7 mg)、中間体 3 (250 mg) およびヒューニッ
ヒ塩基 (945 μl、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (2 ml) 溶液
を 60℃ で 10 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え抽出し、有機
層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマト
グラフィー (メタノール: クロロホルム=1:100) で精製し、標記化合物 (225.0 mg) を得た。R_f: 0.66 (メタノール: クロロホルム=1:100)

B. (R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-
カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチ
ル]-2-ブロモフェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩の合成

中間体 76 (218.5 mg) の無水テトラヒドロフラン (11 ml) 溶液
に酢酸 (144 μl) とテトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶
液 (2.26 ml) を加え、室温にて 80 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチ
ルで希釈し飽和重曹水 (15 ml) について飽和食塩水で洗浄後乾燥し、減圧下溶

媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：10）で精製し、フリー体（151.9mg）を得た。R_f：0.28（メタノール：クロロホルム＝1：10）

0.1N塩化水素／エタノール（1.1等量）を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、50℃で減圧乾燥して標記化合物（138.6mg）の粉末を得た。

保持時間：R体22.7分，（S体29.2分）；分析条件：カラム4.6mm ID×250mm CHIRALPAK AD（ダイセル社）1本；移動相ヘキサン／エタノール（3：7）；流速0.5ml／分；検出254nm；温度室温

実施例16

(±)-N-[5-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ブロモフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体33を中間体11、12の合成法に準じて合成し、(±)-N-[5-[2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ブロモフェニル]メタンスルホンアミドを得た。この中間体と中間体3を用いて、実施例15に記載の方法に準じて標記化合物を得た。R_f：0.28（メタノール：クロロホルム＝1：10）MS：524（M+2）+

実施例17

(±)-N-[3-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

A. (±)-N-[3-[2-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]フェニル]メタンスルホンアミド（中間体77）

中間体44（494.4mg）、中間体3（250mg）およびヒューニッヒ塩基（1.92ml、アルドリッチ社製）のジメチルアセタミド（3.26ml）

1) 溶液を60℃で4.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(80ml)および水(80ml)を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム～3%メタノール/クロロホルム)で精製し、標記化合物(149.6mg)を得た。Rf: 0.39 (メタノール:クロロホルム=1:10)

B. (±)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

中間体77(149.6mg)の無水テトラヒドロフラン(9.4ml)溶液に酢酸(51μl)とテトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液(420μl)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム～10%メタノール/クロロホルム)で精製し、フリー体(110.7mg)を得た。Rf: 0.18 (メタノール:クロロホルム=1:10)

0.1N塩化水素/エタノール(1.1等量)を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去し、50℃で減圧乾燥して標記化合物(115mg)を得た。

実施例18

(R)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例6に記載の方法に準じて、中間体45'と中間体3から標記化合物を得た。Rf: 0.18 (メタノール:クロロホルム=1:10) MS: 444 (MH+)

保持時間: R体16.3分, (S体24.1分); 分析条件: カラム4.6mm ID×250mm CHIRALPAK AD(ダイセル社); 移動相ヘキサン/エタノール(3:7); 流速0.5ml/分; 検出254nm; 温度室温

実施例 19

(S) -N- [3- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩

(S) 体の不斉触媒 (東京化成社製) と 2-ブロモ-1-(3'-ニトロフェニル) エタノールを用いた以外は、中間体 8、9 の合成法に準じて反応・処理をし、(S) -3- [2-ヨード-1-(トリエチルシリルオキシ) エチル] -ニトロベンゼンを得た。実施例 6 に記載の方法に準じて、上記中間体と中間体 3 とから標記化合物を得た。Rf : 0.18 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) MS : 444 (MH+)

保持時間 : (R 体 16.3 分), S 体 24.1 分 ; 分析条件 : カラム 4.6 mm ID × 250 mm CHIRALPAK AD (ダイセル社) ; 移動相ヘキサン / エタノール (3 : 7) ; 流速 0.5 ml / 分 ; 検出 254 nm ; 温度室温

実施例 20

(R) -N-メチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロ] ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

A. (R) -N-メチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1- [(トリエチルシリル) オキシ] エチル] -2-クロロ] ベンゼンスルホンアミド (中間体 78) の合成

中間体 43 (735 mg)、中間体 3 (350 mg) およびヒューニッヒ塩基 (1.3 ml、アルドリッチ社製) のジメチルアセタミド (5 ml) 溶液を 60 °C で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム ~ 2% メタノール / クロロホルム) で粗精製し、さらにカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 7 : 3) で精製し、標記化合物 (142 mg) を得た。Rf : 0.28 (メタノール : クロロホルム = 1 :

19)

保持時間：R体16.9分，（S体25.3分）；分析条件：カラム4.6 mm ID×150 mm CHIRALPAK AD（ダイセル社）；移動相n-ヘキサン／エタノール（3：7）；流速0.5 ml／分；検出254 nm；温度：室温

B. (R)-N-メチル-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-クロロ]ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

中間体78（140 mg）の無水テトラヒドロフラン（3 ml）溶液に酢酸（90 μl）とテトラブチルアンモニウムの1 Mテトラヒドロフラン溶液（1.56 ml）を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水ついで飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（7%メタノール／クロロホルム）で精製し、フリー体（148 mg）を得た。Rf：0.24（メタノール：クロロホルム＝1：9）

0.1 N塩化水素／エタノール（1.1等量）を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール-ジエチルエーテル-酢酸エチルを加え、析出した沈澱を濾取し、50℃で減圧乾燥して標記化合物（61 mg）を得た。

実施例 21

(R)-N'-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド

A. (R)-N'-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-(トリエチルシリルオキシ)エチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N、N-ジメチルスルファミド（中間体79）の合成

中間体5（2.14 g）、中間体13（5.47 g）そしてジイソプロピルエチルアミン（11 ml）の無水ジメチルアセタミド（31.5 ml）溶液を、

アルゴン雰囲気下50℃にて25時間攪拌した。酢酸エチル(300ml)で希釈後、飽和食塩水(200ml×3)で洗浄し、有機層を乾燥して減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルパッドでろ過し(酢酸エチル溶出)、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)で精製し、標記化合物(2.05g)を得た。Rf:0.60(メタノール:クロロホルム=1:20)

B. (R)-N'-[5-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミドの合成
 中間体79(2.05g)の無水テトラヒドロフラン(100ml)溶液に、氷酢酸(1.25ml)、1規定テトラn-ブチルアンモニウムフルリド/テトラヒドロフラン溶液(19.5ml)を加え、室温にて2.4時間攪拌した。飽和重曹水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=3:97~5:95)で精製し、標記化合物(1.42g)を得た。Rf:0.25(メタノール:クロロホルム=1:20)

実施例22

(R)-N'-[5-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

実施例21の化合物(1.13g)を無水ジクロロメタン(76ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下-70℃に冷却し、攪拌下1規定三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(5.3ml)を5分間かけて滴下した。2時間攪拌後メタノール(50ml)を注意深く滴下して加え反応を停止し、室温まで昇温して水(500ml)で希釈した。ジエチルエーテル(400ml)で洗浄し、水層を8規定水酸化ナトリウム溶液でpH10に調整し、酢酸エチル(250ml×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=3:97~5:95)

で精製し、0.1 規定塩化水素／エタノール溶液で塩酸塩として、標記化合物（498.5 mg）を得た。Rf：0.11（メタノール：クロロホルム＝1：10）

保持時間：R体17.8分，（S体21.4分）；分析条件：カラム：4.6 mm ID×150 mm CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社）2本；移動相0.5M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液（pH2.0）／アセトニトリル（6：4）；流速0.5 ml／分；検出254 nm；温度40℃

実施例 2 3

(S)-N'-[5-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

中間体14と中間体5を実施例1、2の化合物の合成法と同様に反応処理して標記化合物を得た。MS：490（MH⁺）

保持時間：（R体17.8分），S体21.4分；分析条件：カラム：4.6 mm ID×150 mm CHIRALCEL OJ-R（ダイセル社）2本；移動相0.5M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液（pH2.0）／アセトニトリル（6：4）；流速0.5 ml／分；検出254 nm；温度40℃

実施例 2 4

(±)-N'-[5-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]-N,N-ジメチルスルファミド・塩酸塩

中間体12と中間体5を実施例1、2の化合物の合成法と同様に反応・処理し、標記化合物を得た。Rf：0.11（メタノール：クロロホルム＝1：10）
MS：490（MH⁺）

実施例 2 5

(R)-N-[5-[2-[2-(6,7,8,9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド

実施例 5 に記載の方法に準じて、中間体 9 と中間体 5 とを反応・処理し、標記化合物を得た。R_f : 0.36 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

実施例 2 6

(R)-N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 2 5 の化合物 (313.6 mg) と 1 M 臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (1.52 ml) を使用した以外は、実施例 6 に記載の方法に準じて、反応・処理をし、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム～濃アンモニア水 10 % 含有メタノール : クロロホルム = 1 : 10) で精製し、フリー体 (148 mg) を得た。R_f : 0.15 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

0.1 N 塩化水素 / エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取し、50℃ で減圧乾燥して標記化合物 (140.3 mg) を得た。

保持時間 : R 体 37.8 分, (S 体 44.9 分) ; 分析条件 : カラム 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本 ; 移動相 0.5 M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (7 : 3) ; 流速 0.5 ml / 分 ; 検出 254 nm ; 温度 40℃

実施例 2 7

(R)-N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ベンジルオキシフェニル]メタンスルホンアミド

実施例 5 に記載の方法に準じて、中間体 9 と中間体 7 とを反応・処理し、標記化合物を得た。R_f : 0.35 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10)

実施例 2 8

(R)-N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド・塩酸塩

実施例 27 の化合物 (54 mg) と 1 M 臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (0.27 ml) を使用した以外は、実施例 6 に記載の方法に準じて、反応・処理をし、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム～濃アンモニア水 10% 含有メタノール：クロロホルム = 1 : 10) で精製し、フリー体 (19.4 mg) を得た。R_f : 0.11 (メタノール：クロロホルム = 1 : 10)

0.1 N 塩化水素／エタノール (1.1 等量) を加え塩酸塩とし、減圧下溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、濃縮後、50℃で減圧乾燥して標記化合物 (18.7 mg) を得た。

保持時間：R 体 48.1 分，(S 体 54.9 分)；分析条件：カラム 4.6 mm ID × 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本；移動相 0.5 M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (7 : 3)；流速 0.5 ml / 分；検出 254 nm；温度 40℃

実施例 29

(R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド・塩酸塩

A. (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド (中間体 80) の合成

中間体 64 (579 mg)、中間体 13 (1.36 g) そしてジイソプロピルエチルアミン (2.5 ml) の無水ジメチルアセタミド (2.5 ml) 溶液を、アルゴン雰囲気下 50℃にて 62 時間攪拌した。水 (200 ml) で希釈後、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルパッドでろ過し (酢酸エチル溶出)、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム = 2 : 98) で精製して標記化合物 (777.9 mg) を得た。R_f : 0.56 (メタノ

ール：クロロホルム＝１：１０）

B. (R)-N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサ
ヒドロシクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ
] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ベンジルオキシフェニル] - N、N -
ジメチルスルファミド (中間体 81) の合成

中間体 80 (777.9 mg) の無水テトラヒドロフラン (39 ml) 溶液
に、氷酢酸 (208 μ l)、1 規定テトラ n - ブチルアンモニウムフロリド / テ
トラヒドロフラン溶液 (1.73 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。飽
和重曹水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥後
、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ク
ロロホルム＝2：98～5：95) で精製し、標記化合物 (451.9 mg) を
得た。Rf：0.33 (メタノール：クロロホルム＝1：10)

C. (R)-N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサ
ヒドロシクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ
] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメ
チルスルファミド・塩酸塩の合成

中間体 81 (451 mg) を無水ジクロロメタン (33.5 ml) に溶解し
、アルゴン雰囲気下 -70℃ に冷却し、攪拌下 1 規定三臭化ホウ素 / ジクロロメ
タン溶液 (2.03 ml) を 3 分間かけて滴下した。2 時間攪拌後、メタノール
(17 ml) を注意深く滴下して加え反応を停止し、室温まで昇温して水 (20
0 ml) で希釈した。ジエチルエーテル (200 ml) で洗浄し、水層を 8 規定
水酸化ナトリウム溶液で pH 10 に調整し、酢酸エチル (300 ml) で抽出し
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム＝5：95～1：9) で精
製し、0.1 規定塩化水素 / エタノール溶液で塩酸塩として、標記化合物 (10
8.8 mg) を得た。Rf：0.11 (メタノール：クロロホルム＝1：10)

保持時間：R 体 18.2 分, (S 体 21.7 分) ; 分析条件：カラム：4.
6 mm ID \times 150 mm CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社) 2 本;

移動相 0.5 M NaClO₄ - HClO₄ 緩衝液 (pH 2.0) / アセトニトリル (6 : 4) ; 流速 0.5 ml / 分 ; 検出 254 nm ; 温度 40 °C

また、本実施例に記載の中間体および操作と同様に、第2表に示す他の実施例化合物を製造した。

試験例1 ヒトβ3作動活性

ヒトβ3作動活性は、ヒトβ3遺伝子の第1エキソンをp cDNA3 (in vitro gen) に挿入したものをトランスフェクトしたCHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を用いて行った。ヒトβ3遺伝子は、まずβ3のプライマー (Kriefら J. Clin. Invest. vol. 91, p 344 - 349 (1993)) でヒト脂肪組織cDNA (クローンテック社製) を用いPCRによりヒトβ3断片を得、これをプローブとしてヒトゲノミックライブラリー (クローンテック社製) より全長のヒトβ3遺伝子を得た。

この細胞を10%ウシ胎児血清、400 μg/ml ジェネチシン (Gibco BRL)、100 U/ml ペニシリン、100 μg/ml ストレプトマイシンを含むハムF-12培地で培養した。この細胞を6穴プレートに5 × 10⁵ 入れ、24時間培養後、無血清のハムF-12培地で2時間放置した。化合物を最初DMSOで溶かした後、1 mM イソブチルメチルキサンチン、1 mM アスコルビン酸を含むハムF-12で希釈し10⁻⁵ - 10⁻¹² Mまで10倍希釈を行い、細胞に加えた。

30分培養後、培地を抜き取り、1 N NaOHを0.5 ml 加え、20分放置した。1 N 酢酸を0.5 ml 加え、攪拌後遠心をし、cAMPEIAキット (ケイマン社製) でcAMPの定量を行った。実施例化合物のうち10化合物については、第2表に内活性、ED₅₀を示した。BRL 37344は、文献 (Drugs of the future vol. 16, p 797 - 800 (1991)) 記載の方法で合成し、CL 316, 243は、文献 (J. Med. Chem. vol. 35, p 3081 - 3084 (1992)) 記載の方法で合成し、イソプロテレノールは、RBI (Research Biochemical

s International) 社より購入した。

結果は、第3表に示す通り、本発明化合物は、BRL 37344、CL 316, 243より活性が強かった。

試験例2 心臓に対する作用

体重180-250gの雄性モルモットから心臓を摘出し、右心房標本を作製し、5%CO₂/95%O₂混合ガスで通気したクレブス液の入った器官浴槽にセットした。自動能は、ポリグラフ(日本光電 MR-6000)に接続した等尺性トランスデューサー(日本光電 TB-611T)を用いて測定した。実施例の化合物のED₅₀は、β3のED₅₀に比べて高く、これらの化合物は、選択的であり、心拍数を上昇させることが極めて少なく、副作用が少ないことが期待された。

試験例3 ラット脂肪細胞の脂肪分解活性

ラット副睾丸より脂肪組織を採取し、細断後、洗浄し、1mg/mlのコラゲナーゼ(シグマ社)及び、1%のウシ血清アルブミンを含むクレブスーリンガー緩衝液を組織1gに対し、3ml添加した。これを震とうしながら37℃で30分保温した後、ナイロンフィルターで未消化組織を除去し、脂肪細胞とした。この脂肪細胞をクレブスーリンガー緩衝液で4回洗浄した後、4%ウシ血清アルブミンを含むクレブスーリンガー緩衝液を用いて、細胞濃度を2×10⁵細胞/mlにし、エッペンドルフチューブに300μlずつ分注した。

このチューブに化合物を溶かした培地を300μlずつ加え、震とうしながら37℃で1時間保温した。氷冷により刺激を停止し、遠心後、脂肪細胞ををアスピレーターで除去し、遊離グリセロールをF-キットグリセロール(ベーリンガー・マンハイム社)で定量した。

結果は、第4表に示す通り、本発明化合物は、試験管内で脂肪分解活性を示したことより、生体においても脂肪分解が起こることが期待された。

試験例4 血糖低下作用および脂肪分解作用

6週齢の雄性ddyマウス(日本チャールスリバー社製)にグルコース(和光純薬社製)2g/kgを皮下投与し、0.3%カルボキシメチルセルロース(

純正化学社製)に懸濁した被験化合物を、体重10g当たり0.1mlの用量で経口または、腹腔内投与した。1時間後に腹部大動脈より採血し血清を分離し、試料とした。

血糖低下作用

上記試料をオートアナライザー(エム・シー・メディカル社製SUPER Z)により該試料中の血清グルコース濃度の測定を行った。測定キットにはグルコースII HA テストワコー(和光純薬社製)を用いた[血糖低下(%) = $(A - B) / (A - C) \times 100$ 、但し、A:糖負荷時のグルコース濃度、B:薬物投与時のグルコース濃度、C:正常時のグルコース濃度である]。

実施例2の化合物は、10mg/kgの腹腔内投与で、血糖低下を示した。従って、糖尿病の予防・治療薬として有用であることが示された。

脂肪分解作用

上記試料を血清中の遊離脂肪酸量は、NEFA HAテストワコー(和光純薬社製)により該試料中の遊離脂肪酸量を測定した。実施例2の化合物は、10mg/kgの腹腔内投与により遊離脂肪酸濃度を上昇させた。これらの化合物は、脂肪分解活性を有していることを示している。従って、高脂血症の予防・治療薬、肥満の治療薬としてそれぞれ有用であることが示された。

試験例5 毒性試験

実施例2の化合物は6週齢の雄性ddyマウス(日本チャールスリバー社製)に100mg/kg経口投与し、8匹中全例に死亡例は認められず、また、その他の本発明の化合物も毒性の低いことが示された。

発明の効果

本発明化合物は新規な化合物であって、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等のβ3関連疾患の治療および予防に用いられる医薬組成物として有用である。

第1表

| 化合物 No. | $^1\text{H-NMR}$ (CDC 13) : δ (ppm), J (Hz) | MS m/z |
|------------|--|--------------|
| 中間体 1 | 3.47 (2H, t, J=6.0), 3.61 (2H, q, J=6.0), 5.11 (1H, s), 5.29 (1H, br. s), 7.30-7.38 (5H, m) | |
| 中間体 2 | 1.87 (4H, m), 2.67 (4H, m), 3.61 (2H, m), 4.06 (2H, t, J=5.2), 5.12 (2H, s), 5.28 (1H, br. s), 6.70 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.78 (1H, d, J=2.0), 7.31 (1H, d, J=8.5), 7.3-7.39 (5H, m), 7.56 (1H, br. s) | 365 (MH+) |
| 中間体 3 | (DMSO-d ₆) : 1.78 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=5.8), 3.88 (2H, t, J=5.8), 6.58 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.75 (1H, d, J=2.2), 7.18 (1H, d, J=8.5), 10.40 (1H, s) | 231 (MH+) |
| 中間体 4 | 1.75-1.96 (4H, m), 2.58 (2H, m), 2.70 (2, m), 3.62 (2H, q, J=5.2), 4.06 (2H, q, J=5.2), 5.12 (2H, s), 5.26 (1H, br. s), 6.79 (1H, | 366 (MH+) |

| | | |
|----------|---|--------------|
| | dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, d, J=2.2), 7.25 (1H, d, J=8.5), 7.27-7.38 (5H, m) | |
| 中間体 5 | 1.77-1.96 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.10 (2H, t, J=5.2), 4.01 (2H, t, J=5.2), 6.83 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.97 (1H, d, J=2.2), 7.26 (1H, d, J=8.5) | 232 (MH+) |
| 中間体 6 | 1.84-1.97 (4H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.62 (2H, t, J=5.2), 4.08 (2H, t, J=4.9), 5.12 (2H, s), 5.26 (1H, br. s), 6.92 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.23 (1H, d, J=2.2), 7.27-7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.8) | 382 (MH+) |
| 中間体 7 | (CDC13-CD3OD): 1.84-1.98 (4H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.12 (2H, t, J=4.9), 3.30 (2H, br. s), 4.07 (2H, t, J=4.9), 6.96 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.45 (1H, d, J=8.8) | 248 (MH+) |
| 中間体 8 | 2.70 (1H, d, J=3.3), 3.50 (1H, d, J=10.4, 8.5), 3.63 (1H, dd, J | |

| | | |
|-----------|---|--------------|
| | = 10.4, 3.3), 4.92 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.5), 7.30-7.48 (5H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.8, 2.5), 7.91 (1H, d, J=2.5) | |
| 中間体 9 | 0.53-0.62 (6H, m), 0.91 (9H, t, J=7.7), 3.31 (2H, m), 4.75 (1H, t, J=5.8), 5.24 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.8), 7.31-7.52 (6H, m), 7.87 (1H, d, J=2.2) | |
| 中間体 11 | 2.71 (1H, br. s), 2.79 (6H, s), 3.51 (1H, dd, J=10.2, 8.5), 3.59 (1H, dd, J=10.4, 3.6), 4.48 (1H, dd, J=8.5, 3.6), 5.12 (2H, s), 6.89 (1H, br. s), 6.95 (1H, d, J=8.2), 7.09 (1H, dd, J=8.5, 1.6), 7.33-7.45 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=1.9) | 430 (MH+) |
| 中間体 12 | 0.52-0.63 (6H, m), 0.87-0.94 (9H, m), 2.77 (6H, s), 3.28-3.33 (2H, m), 4.71 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.83 (1H, br. s), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 5.2), 7.05 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.37-7.43 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=2.2) | |

| | | |
|-----------|---|--|
| 中間体 15 | 2. 68 (3H, m), 7. 42 (1H, dd, J=10. 2, 8. 4), 8. 26 (1H, ddd, J=8. 4, 4. 2, 2. 1), 8. 65 (1H, dd, J=7. 2, 2. 1) | |
| 中間体 16 | 2. 55 (3H, s), 3. 88 (2H, br. s), 7. 04 (1H, ddd, J=10. 5, 8. 4, 0. 6), 7. 28-7. 35 (1H, m), 7. 41 (1H, ddd, J=8. 7, 2. 1, 0. 6) | |
| 中間体 17 | 2. 61 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 6. 69 (1H, br. s), 7. 25 (1H, dd, J=9. 9, 9. 6), 7. 82 (1H, ddd, J=8. 4, 4. 8, 2. 1), 8. 17 (1H, dd, J=7. 5, 2. 1) | |
| 中間体 18 | 3. 16 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 62 (1H, br. s), 7. 28 (1H, t, J=9. 0), 7. 86 (1H, ddd, J=8. 7, 4. 8, 2. 1), 8. 21 (1H, dd, J=7. 5, 2. 1) | |
| 中間体 19 | 0. 52-0. 62 (6H, m), 0. 87-0. 94 (9H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 3-3. 34 (2H, m), 4. 74 (1H, m), 6. 54 (1H, br. s), 7. 08-7. 2 (2H, m), 7. 57 (1H, dd, J=7. 6, 2. 2) | |
| 中間体 | 2. 65 (3H, s), 7. 68 (1H, d, J=8. | |

| | | |
|------------|---|--|
| 2 4 | 4), 8. 0 9 (1H, d d, J=8. 7, 2. 1), 8. 4 3 (1H, d, J=2. 1) | |
| 中間体 2 5 | 2. 5 5 (3H, s), 4. 1 9 (2H, b r. s), 7. 2 3-7. 3 7 (3H, m) | |
| 中間体 2 6 | 2. 6 1 (3H, s), 3. 0 7 (3H, s), 6. 8 6 (1H, b r. s), 7. 5 4 (1H, d, J=8. 4) , 7. 7 5 (1H, d d, J=8. 4, 2. 1), 8. 2 1 (1H, d, J=2. 1) | |
| 中間体 2 7 | 3. 1 0 (3H, s), 4. 4 1 (2H, s), 6. 9 0 (1H, b r. s), 7. 5 8 (1H, d, J=8. 4) , 7. 7 8 (1H, d d, J=8. 4, 2. 1), 8. 2 4 (1H, d, J=2. 1) | |
| 中間体 2 9 | 0. 5 4-0. 6 3 (6H, m), 0. 8 7-0. 9 5 (9H, m), 3. 0 2 (3H, s), 3. 2 8-3. 3 4 (2H, m), 4. 7 4 (1H, m), 6. 8 1 (1H , b r. s), 7. 1 6 (1H, d d, J=8. 2, 2. 2), 7. 4 0 (1H, d, J=8. 2), 7. 6 5 (1 H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 3 2 | 2. 6 1 (3H, s), 3. 0 6 (3H, s), 7. 6 6 (1H, d d, J=8. 5, 2. 2), 7. 7 1 (1H, d, J=8. 5), 8. 2 0 (1H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 | 3. 0 9 (3H, s), 4. 4 2 (2H, s), 7. 6 8 | |

| | | |
|------------|---|--|
| 3 3 | (1H, dd, J=8.4, 1.8), 7.75 (1H, d, J=8.4), 8.21 (1H, d, J=1.8) | |
| 中間体 3 4 | 2.74 (1H, d, J=3.6), 3.03 (3H, s), 3.48-3.56 (1H, m), 3.65 (1H, dd, J=10.7, 3.6), 4.92 (1H, dd, J=8.0, 4.4, 3.6), 6.82 (1H, br. s), 7.15 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.61 (1H, d, J=8.2), 7.67 (1H, d, J=1.9) | |
| 中間体 3 5 | 0.52-0.68 (6H, m), 0.86-0.96 (9H, m), 3.01 (3H, s), 3.32 (2H, d, J=5.8), 4.73 (1H, t, J=5.8), 6.82 (1H, br. s), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.56 (1H, d, J=8.2), 7.65 (1H, d, J=2.2) | |
| 中間体 3 6 | 2.61 (3H, s), 5.45 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8.8), 7.34-7.55 (5H, m), 8.26 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 8.55 (1H, d, J=2.5) | |
| 中間体 3 7 | 2.57 (3H, d, J=5.2), 2.61 (3H, s), 4.70 (1H, q, J=5.5), 5.32 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=8.8), 7.24-7.51 (5H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 8.50 (1H, d, J=2.2) | |

| | | |
|-----------|--|--|
| 中間体 38 | 2. 58 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 4. 74 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 7. 20 (1H, d, J=8. 8), 7. 36-7. 51 (5H, m), 8. 20 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2), 8. 52 (1H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 39 | 2. 49 (3H, d, J=5. 2), 3. 28 (1H, d, J=3. 0), 3. 47 (1H, dd, J=10. 7, 8. 0), 3. 56 (1H, dd, J=10. 7, 4. 1), 4. 83 (1H, q, J=5. 5), 4. 88 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 8), 7. 30-7. 48 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 88 (1H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 40 | 0. 47-0. 66 (6H, m), 0. 85-0. 95 (9H, m), 2. 52 (3H, d, J=5. 5), 3. 28-3. 35 (2H, m), 4. 66 (1H, m), 4. 77 (1H, m), 5. 23 (2H, s), 7. 09 (1H, d, J=8. 5), 7. 34-7. 52 (5H, m), 7. 55 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 7. 91 (1H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 41 | 2. 69 (3H, d, J=5. 4), 4. 45 (2H, s), 4. 95 (1H, br. s), 7. 69 (1H, d, J=8. 2), 8. 15 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 8. 65 (1H, d, J=2. 2) | |

| | | |
|------------|--|--|
| 中間体 4 2 | 2. 6 5 (3 H, d, J=5. 5), 3. 5 2 (1 H, d d, J=10. 6, 8. 2), 3. 6 7 (1 H, d d, J=10. 6, 3. 6), 4. 9 3 (1 H, b r. s), 5. 0 0 (1 H, d d, J=8. 2, 3. 6), 7. 5 6 (1 H, d, J=8. 2), 7. 6 1 (1 H, d d, J=8. 2, 1. 9), 8. 1 1 (1 H, d, J=1. 9) | |
| 中間体 4 3 | 0. 5 6-0. 6 3 (6 H, m), 0. 8 6-0. 9 4 (9 H, m), 2. 6 3 (3 H, d, J=5. 2), 3. 3 0-3. 3 5 (2 H, m), 4. 8 0 (1 H, d, J=5. 8), 4. 8 6-4. 9 4 (1 H, m), 7. 5 2-7. 5 5 (2 H, m), 8. 0 8 (1 H, d, J=1. 9) | |
| 中間体 4 4 | 0. 4 7-0. 6 8 (6 H, m), 0. 9 1 (9 H, t, J=7. 7), 3. 0 1 (3 H, s), 3. 3 3 (2 H, d, J=5. 8), 4. 7 5 (1 H, t, J=5. 8), 6. 4 9 (1 H, b r. s), 7. 1 3-7. 1 9 (2 H, m), 7. 2 2 (1 H, m), 7. 3 3 (1 H, t, J=7. 7) | |
| 中間体 4 5 | 2. 8 6 (1 H, d, J=3. 6), 3. 5 6 (1 H, d d, J=10. 7, 8. 5), 3. 7 0 (1 H, d d, J=10. 7, 3. 6), 5. 0 6 (1 H, d t, J=8. 5, 3. 6), 7. 5 8 (1 H, t, J=7. 7), 7. 7 5 (1 H, d d d, J=7. 7, 1. 1, 0. 5), 8. 2 0 (1 H, m), 8. 3 0 (1 H, d d, J=2. 2, 1. 6) | |

| | | |
|-----------|---|--|
| 中間体 46 | 2.72 (3/2H, s), 2.73 (3/2H, s), 4.46 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J=7. 8, 7.8), 8.11 (1H, ddd, J=7.8, 1.8), 8.21 (1H, ddd, J=7.8, 1.8) , 8.45 (1H, dd, J=1.8, 1.8) | |
| 中間体 47 | 2.79 (3H, s), 9.08 (2H, d, J=2.2) , 9.25 (1H, dd, J=2.2) | |
| 中間体 48 | 2.63 (3H, s), 4.19 (2H, br. s), 7.53 (1H, dd, J=2.2), 7.67 (1H, dd, J=2.2), 8.10 (1H, dd, J=2.2) | |
| 中間体 49 | 2.68 (3H, s), 6.34 (1H, br. s), 7.79 (1H, dd, J=2.5), 7.92 (1H, dd, J=2.2), 8.34 (1H, dd, J=1.9) | |
| 中間体 50 | 2.66 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.30 -7.48 (5H, m), 7.88 (1H, dd, J= 2.5), 8.01 (1H, dd, J=2.5, 1.9) , 8.36 (1H, dd, J=1.9) | |
| 中間体 51 | 2.53 (3H, s), 3.80 (2H, br. s), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=1. 9), 6.89 (1H, dd, J=1.9), 6.98 (1H, dd, J=2.2), 7.30-7.48 (5H , m) | |

| | | |
|------------|---|--|
| 中間体 5 2 | 2. 5 8 (3H, s), 3. 0 0 (3H, s), 5. 1 2 (2H, s), 6. 8 8 (1H, br. s), 7. 1 5 (1H, d, J=2. 2), 7. 2 7-7. 4 7 (7H, m) | |
| 中間体 5 3 | 3. 0 2 (3H, s), 4. 4 0 (2H, s), 5. 1 3 (2H, s), 6. 9 5 (1H, br. s), 7. 1 5- -7. 1 8 (1H, m), 7. 3 1-7. 5 0 (7H, m) | |
| 中間体 5 4 | 1. 3 9 (3H, t, J=7. 1), 1. 6 6 (3H, s), 3. 7 6 (2H, m), 4. 0 5 (2H, m), 4. 3 8 (2H, q, J=7. 1), 7. 5 6 (2H, d, J=8. 5), 8. 0 3 (2H, d, J=8. 5) | |
| 中間体 5 5 | 2. 6 1 (3H, s), 4. 7 9 (2H, s), 7. 4 6 (2H, d, J=8. 0), 7. 9 6 (2H, d, J= 8. 2) | |
| 中間体 5 6 | 2. 1 4 (3H, s), 2. 6 1 (3H, s), 5. 1 7 (2H, s), 7. 4 5 (2H, d, J=8. 5), 7. 9 6 (2H, d, J=8. 5) | |
| 中間体 5 7 | 2. 2 0 (3H, s), 2. 6 8 (3H, s), 5. 5 7 (2H, s), 7. 7 3 (1H, d, J=8. 2), 8. 2 2 (1H, dd, J=8. 2, 1. 6), 8. 6 5 (1 H, d, J=1. 6) | |

| | | |
|-----------|--|--|
| 中間体 58 | 2. 10 (3H, s), 2. 56 (3H, s), 4. 18 (2H, br. s), 5. 12 (2H, s), 7. 27- 7. 31 (3H, m) | |
| 中間体 59 | 2. 11 (3H, s), 2. 62 (3H, s), 3. 12 (3H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 52 (1H, d, J=8. 0), 7. 74 (1H, br. s), 7. 7 9 (1H, dd, J=8. 0, 1. 6), 8. 08 (1H , d, J=1. 6) | |
| 中間体 60 | 2. 12 (3H, s), 3. 14 (3H, s), 4. 43 (2H, s), 5. 18 (2H, s), 7. 55 (1H, d, J=8. 0), 7. 80 (1H, br. s), 7. 8 3 (1H, dd, J=8. 0, 1. 7), 8. 12 (1H , d, J=1. 7) | |
| 中間体 61 | 1. 71-1. 82 (4H, m), 1. 82-1. 93 (2H, m), 2. 71-2. 86 (4H, m), 3. 8 3 (3H, s), 6. 75 (1H, dd, J=8. 5, 2 . 5), 6. 78 (1H, d, J=1. 9), 7. 33 (1H, d, J=8. 5), 7. 54 (1H, br. s) | |
| 中間体 62 | 1. 70-1. 81 (4H, m), 1. 81-1. 93 (2H, m), 2. 70-2. 86 (4H, m), 4. 56 (1H, br. s), 6. 63 (1H, dd, J=8. 5 , 2. 2), 6. 73 (1H, d, J=2. 2), 7. 2 8 (1H, d, J=8. 5), 7. 51 (1H, br. s) | |

| | | |
|------------|--|--|
| 中間体 6 3 | 1. 71-1. 82 (4H, m), 1. 82-1. 93 (2H, m), 2. 72-2. 83 (4H, m), 3. 60 (2H, q, J=5. 2), 4. 05 (2H, t, J=5. 2), 5. 11 (2H, s), 5. 28 (1H, br. s), 6. 71 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 32 (1H, d, J=8. 5), 7. 3-7. 39 (5H, m), 7. 58 (1H, br. s) | |
| 中間体 6 4 | 1. 60-1. 81 (4H, m), 1. 81-1. 92 (2H, m), 2. 69-2. 80 (4H, m), 3. 05 (2H, t, J=5. 2), 3. 97 (2H, t, J=5. 2), 6. 71-6. 79 (2H, m), 7. 32 (1H, d, J=9. 1), 7. 85 (1H, br. s) | |
| 中間体 6 5 | 1. 58-1. 73 (2H, m), 2. 00 (3H, s), 2. 20-2. 32 (2H, m), 2. 35-2. 55 (4H, m), 4. 25 (1H, m), 5. 48 (1H, br. s) | |
| 中間体 6 6 | (DMSO-d ₆): 1. 75 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 94 (1H, m), 2. 42 (1H, dd, J=14. 6, 8. 5), 3. 73 (3H, s), 4. 01 (1H, m), 6. 57 (1H, dd, J=8. 2, 2. 2), 6. 75 (1H, d, J=2. 2), 7. 18 (1H, d, J=8. 5), 7. 93 (1H, d, J=8. 0), 10. 50 (1H, s) | |
| | | |

| | | |
|-----------|--|--|
| 中間体 67 | (DMSO-d ₆) : 1. 68-1. 76 (1H, m), 1. 82 (3H, s), 1. 90-1. 99 (1H, m) , 2. 35-2. 44 (1H, m), 2. 67-2. 75 (2H, m), 2. 77-2. 86 (1H, m), 3. 9 2-4. 05 (1H, m), 6. 44 (1H, dd, J= 8. 8, 1. 9), 6. 61 (1H, d, J=1. 9), 7. 06 (1H, d, J=8. 8), 7. 91 (1H, d, J=7. 1), 8. 70 (1H, s), 10. 27 (1H, s) | |
| 中間体 68 | 1. 97 (3H, s), 1. 97-2. 10 (2H, m) , 2. 57 (1H, dd, J=15. 7, 6. 0), 2. 68-2. 88 (4H, m), 3. 04 (1H, dd, J=15. 7, 5. 2), 3. 61 (2H, q, J=5. 2), 4. 05 (2H, t, J=5. 2), 4. 38- 4. 48 (1H, m), 5. 12 (2H, s), 5. 23 -5. 32 (1H, m), 5. 63 (1H, d, J=8. 2) 6. 72 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 79 (1H, d, J=2. 2), 7. 28 (1H, d, J=8. 5), 7. 30-7. 40 (5H, m), 7. 7 5 (1H, br. s) | |
| 中間体 69 | 0. 47-0. 61 (6H, m), 0. 82-0. 92 (9H, m), 1. 74-1. 95 (4H, m), 2. 61 -2. 77 (5H, m), 2. 75 (6H, s), 2. 8 6 (1H, dd, J=11. 5, 8. 0), 2. 99 (2 H, t, J=5. 2), 4. 07 (2H, t, J=5. 2) , 4. 79 (1H, dd, J=8. 0, 4. 4), 5. | |

| | | |
|----------|--|----------------|
| | 0 8 (2H, s), 6. 7 1 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 8 0 (1H, d, J=2. 2), 6. 9 0 (1H, d, J=8. 5), 7. 0 5 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 3 0 (1H, d, J=7. 7), 7. 3 5-7. 4 5 (5H, m), 7. 5 3 (1H, d, J=1. 9), 7. 6 9 (1H, s) | |
| 实施例 1 | 1. 7 8-1. 9 3 (4H, m), 2. 6 2-2. 7 0 (4H, m), 2. 7 2-2. 7 8 (1H, m), 2. 7 5 (6H, s), 2. 9 3 (1H, dd, J=12. 1, 3. 6), 2. 9 9-3. 0 5 (2H, m), 4. 0 7 (2H, t, J=5. 2), 4. 6 8 (1H, dd, J=9. 1, 3. 6), 5. 0 7 (2H, s), 6. 7 1 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 8 1 (1H, d, J=2. 2), 6. 8 9 (1H, d, J=8. 2), 7. 0 8 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 3 0 (1H, d, J=8. 5), 7. 3 5-7. 4 4 (5H, m), 7. 5 1 (1H, d, J=2. 2), 7. 7 7 (1H, s) | 5 7 9 (MH+) |
| 实施例 2 | 1. 7 0-1. 8 5 (4H, m), 2. 5 2-2. 5 9 (2H, m), 2. 6 0-2. 6 9 (4H, m), 2. 6 5 (6H, s), 2. 8 7-2. 9 4 (2H, m), 3. 9 4-4. 0 2 (2H, m), 4. 4 9-4. 5 6 (1H, m), 5. 2 4 (1H, br. s), 6. 5 6 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 7 5 (1H, d, J=2. 2), 6. 7 8 (1H, d, J=8. 2), 6. 9 6 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 1 7 (1H, d, J=8. 5), 7. 2 8 (1H, d, J=1. 9), | 4 8 9 (MH+) |

| | | |
|------------|--|--|
| | 1 0 . 4 0 (1 H, s) | |
| 中間体 7 0 | 0 . 5 0 - 0 . 6 0 (6 H, m), 0 . 8 9 (9 H, t, J=7 . 8), 1 . 8 0 - 1 . 9 2 (4 H, m), 2 . 6 3 - 2 . 7 1 (4 H, m), 2 . 7 5 (1 H, d d, J=1 1 . 8, 4 . 4), 2 . 8 6 (1 H, d d, J=1 1 . 8, 7 . 7), 2 . 9 7 - 3 . 0 2 (2 H, m), 4 . 0 7 (2 H, t, J=5 . 2), 4 . 8 3 (1 H, d d, J=7 . 7, 4 . 4), 5 . 2 1 (2 H, s), 6 . 7 1 (1 H, d d, J=8 . 5, 2 . 2), 6 . 7 6 (1 H, d, J=2 . 2), 7 . 0 6 (1 H, d, J=8 . 8), 7 . 3 1 (1 H, d, J=8 . 5), 7 . 3 2 - 7 . 4 6 (5 H, m), 7 . 4 9 (1 H, d d, J=8 . 8, 2 . 2), 7 . 6 1 (1 H, b r . s), 7 . 8 8 (1 H, d, J=2 . 2) | |
| 中間体 7 1 | 0 . 3 8 - 0 . 5 5 (6 H, m), 0 . 7 7 - 0 . 9 (9 H, m), 1 . 7 8 - 1 . 9 2 (4 H, m), 2 . 6 0 - 2 . 7 0 (4 H, m), 3 . 3 7 - 3 . 7 7 (4 H, m), 3 . 8 5 - 4 . 1 2 (2 H, m), 4 . 8 3 (1/2 H, t, J=6 . 3), 5 . 0 6 - 5 . 1 2 (1/2 H, m), 5 . 0 9 (2/2 H, s), 5 . 1 5 (2/2 H, s), 5 . 1 6 (2 H, s), 6 . 5 9 - 6 . 6 4 (1 H, m), 6 . 6 7 (1/2 H, d d, J=8 . 5, 2 . 2), 6 . 7 2 (1/2 H, d, J=2 . 2), 6 . 9 7 (1/2 H, d, J=8 . 5), 7 . 0 3 (1/2 H, d, J=8 . 8), 7 . 2 4 - 7 . 5 8 (1 2 H, m), 7 . 7 3 (1/2 H, d, J=1 . 7), 7 . 9 0 | |

| | | |
|------------|---|--|
| | (1/2 H, d, J=2. 2) | |
| 中間体 7 2 | 0. 3 9-0. 5 5 (6 H, m), 0. 7 8-0. 8 9 (9 H, m), 1. 8 0-1. 9 3 (4 H, m), 2. 6 0-2. 7 0 (4 H, m), 3. 3 5-4. 1 0 (8 H, m), 4. 7 1 (1/2 H, m), 4. 9 4 (1/2 H, m), 5. 0 3 (2/2 H, s), 5. 0 4 (2/2 H, s), 5. 1 3 (2/2 H, s), 5. 1 8 (2/2 H, s), 6. 5 1-6. 8 2 (5 H, m), 7. 2 3-7. 4 9 (1 1 H+1/2 H, m), 7. 5 8 (1/2 H, b r. s) | |
| 中間体 7 3 | 0. 3 7-0. 5 6 (6 H, m), 0. 7 5-0. 8 9 (9 H, m), 1. 7 9-1. 9 4 (4 H, m), 2. 6 0 -2. 7 1 (4 H, m), 2. 8 3 (3/2 H, s), 2 . 8 4 (3/2 H, s), 3. 4 0-3. 6 5 (4 H, m) , 3. 8 9-4. 1 2 (2 H, m), 4. 7 9 (1/2 H, m), 5. 0 2 (1/2 H, m), 5. 0 5 (2/2 H, s), 5. 0 6 (2/2 H, s), 5. 1 1 (2/2 H, s), 5. 1 6 (2/2 H, s), 6. 6 1 (1/2 H, d d, J=8. 5, 2. 2), 6. 6 6 (1/2 H, d d, J=8. 5, 2. 2), 6. 7 0 (1/2 H, d, J=1. 9), 6. 7 7 (1 H, m), 6. 7 8 (1/2 H, d, J=1. 9), 6. 8 9 (1/2 H, d, J=8 . 5), 6. 9 3 (1/2 H, d, J=8. 5), 6. 9 7 (1/2 H, d d, J=8. 2, 1. 9), 7. 1 1 (1/2 H, d d, J=8. 2, 1. 9), 7. 2 3-7 . 4 5 (1 1 H, m), 7. 5 1 (1/2 H, d, J= | |

| | | |
|----------|--|----------------|
| | 1. 9), 7. 54 (1/2H, br. s), 7. 60 (1/2H, d, J=1. 7), 7. 65 (1/2H, br. s) | |
| 实施例 5 | 1. 80-1. 95 (4H, m), 2. 62-2. 70 (4H, m), 2. 74 (1H, dd, J=12. 4, 9. 1), 2. 89 (3H, s), 2. 96 (1H, dd, J=12. 4, 3. 6), 3. 00-3. 07 (2H, m), 4. 08 (2H, t, J=4. 9), 4. 68 (1H, dd, J=9. 1, 3. 6), 5. 08 (2H, s), 6. 72 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 6. 81 (1H, d, J=1. 7), 6. 96 (1H, d, J=8. 2), 7. 17 (1H, dd, J=8. 5, 1. 9), 7. 31 (1H, d, J=8. 5), 7. 34-7. 44 (5H, m), 7. 53 (1H, d, J=1. 9), 7. 73 (1H, br. s) | 5 5 0 (MH+) |
| 实施例 6 | (DMSO-d ₆) : (HCl塩) 1. 70-1. 90 (4H, m), 2. 54-2. 61 (2H, m), 2. 61-2. 70 (2H, m), 2. 95 (3H, s), 3. 00-3. 14 (1H, m), 3. 15-3. 27 (1H, m), 3. 37-3. 50 (2H, m), 4. 20-4. 30 (2H, m), 4. 85-4. 92 (1H, m), 6. 10 (1H, br. s), 6. 64 (1H, dd, J=8. 5, 2. 5), 6. 83 (1H, d, J=2. 2), 6. 92 (1H, d, J=8. 0), 7. 07 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 23 (1H, d, J=8. 5), 7. 26 (1H, d, J=1. 9), 8. 80 | 4 6 0 (MH+) |

| | | |
|-----------|--|--------------|
| | (1H, s), 8.82 (1H, br. s), 8.92 (1H, br. s), 10.00 (1H, s), 10.51 (1H, s) | |
| 中間体 74 | 0.55-0.60 (6H, m), 0.88 (9H, t, J=8.0), 1.8-1.92 (4H, m), 2.63-2.72 (4H, m), 2.75 (1H, dd, J=11.8, 4.4), 2.86 (1H, dd, J=11.8, 7.8), 2.97 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=5.1), 4.07 (2H, t, J=5.1), 4.83 (1H, dd, J=7.8, 4.4), 6.70 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.80 (1H, d, J=2.2), 7.08 (1H, dd, J=9.9, 8.5), 7.14-7.20 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=8.5), 7.57 (1H, dd, J=7.8, 2.2), 7.67 (1H, br. s) | |
| 実施例 9 | 1.82-1.94 (4H, m), 2.63-2.75 (5H, m), 2.96-3.08 (5H, m), 3.01 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=5.2), 4.69 (1H, dd, J=9.0, 3.6), 6.72 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.82 (1H, d, J=2.2), 7.11 (1H, dd, J=9.9, 8.5), 7.19-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=8.5), 7.56 (1H, dd, J=7.7, 1.9), 7.65 (1H, br. s) | 462 (MH+) |
| 中間体 | 0.51-0.61 (6H, m), 0.89 (9H, t, | |

| | | |
|-----------|--|--------------|
| 75 | J=7.8), 1.8-1.93 (4H, m), 2.63-2.72 (4H, m), 2.77 (1H, dd, J=11.8, 4.4), 2.86 (1H, dd, J=11.8, 7.7), 2.95 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=5.2), 4.08 (2H, t, J=5.2), 4.83 (1H, dd, J=7.7, 4.4), 6.70 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.81 (1H, d, J=2.2), 7.16 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.30 (1H, d, J=8.2), 7.37 (1H, d, J=8.5), 7.63 (1H, br. s), 7.67 (1H, d, J=1.9) | |
| 実施例 12 | (DMSO-6) (HCl塩): 1.72-1.85 (4H, m), 2.53-2.60 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.16-3.24 (1H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 4.90-4.99 (1H, m), 6.16-6.24 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 6.82 (1H, d, J=1.9), 7.22 (1H, d, J=8.5), 7.28 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.54 (1H, d, J=1.9), 7.54 (1H, d, J=8.2), 8.5-9.0 (2H, br. s), 10.49 (1H, s) | 478 (MH+) |
| 中間体 76 | 0.50-0.60 (6H, m), 0.89 (9H, t, J=7.8), 1.8-1.95 (4H, m), 2.63-2.93 (4H, m), 2.77 (1H, dd, J= | |

| | | |
|-----------|---|---------------|
| | 11. 8, 4. 4), 2. 86 (1H, dd, J=11. 8, 7. 7), 2. 95 (3H, s), 2. 99 (2H, t, J=5. 2), 4. 07 (2H, t, J=5. 2), 4. 83 (1H, dd, J=7. 7, 4. 4), 6. 70 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 80 (1H, d, J=2. 2), 7. 09 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 30 (1H, d, J=8. 5), 7. 53 (1H, d, J=8. 2), 7. 64-7. 70 (2H, m) | |
| 実施例 15 | 1. 82-1. 94 (4H, m), 2. 63-2. 75 (5H, m), 2. 96-3. 08 (5H, m), 3. 01 (3H, s), 4. 10 (2H, t, J=5. 2), 4. 69 (1H, dd, J=9. 0, 3. 6), 6. 72 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 82 (1H, d, J=2. 2), 7. 11 (1H, dd, J=9. 9, 8. 5), 7. 19-7. 25 (1H, m), 7. 32 (1H, d, J=8. 5), 7. 56 (1H, dd, J=7. 7, 1. 9), 7. 65 (1H, br. s) | 524 (M+2)+ |
| 中間体 77 | 0. 48-0. 58 (6H, m), 0. 83-0. 91 (9H, m), 1. 78-1. 93 (4H, m), 2. 62-2. 71 (4H, m), 2. 78 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 88 (1H, dd, J=11. 8, 7. 4), 2. 91 (3H, s), 2. 96-3. 02 (2H, m), 4. 06 (2H, t, J=5. 1), 4. 82 (1H, dd, J=7. 4, 4. 4), 6. 69 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 75 (1H, | |

| | | |
|-----------|--|--------------|
| | d, J=2. 2), 7. 12-7. 20 (3H, m), 7. 27 (1H, m), 7. 30 (1H, d, J=8. 5), 7. 84 (1H, s) | |
| 実施例 17 | 1. 80-1. 95 (4H, m), 2. 64-2. 76 (5H, m), 2. 98 (3H, s), 2. 98-3. 08 (3H, m), 4. 10 (2H, t, J=5. 2), 4. 72 (1H, dd, J=8. 9, 3. 4), 6. 72 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 80 (1H, d, J=1. 9), 7. 14-7. 22 (3H, m), 7. 30-7. 32 (2H, m), 7. 67 (1H, br. s) | 444 (MH+) |
| 中間体 78 | 0. 50-0. 60 (6H, m), 0. 89 (9H, t, J=7. 7), 1. 82-1. 94 (4H, m), 2. 60 (3H, d, J=5. 2), 2. 63-2. 73 (4H, m), 2. 82 (1H, dd, J=11. 8, 4. 4), 2. 87 (1H, dd, J=11. 8, 7. 6), 2. 99 (2H, t, J=5. 2), 4. 07 (2H, t, J=5. 2), 4. 85-4. 92 (2H, m), 6. 71 (1H, d, J=8. 5, 2. 2), 6. 78 (1H, d, J=2. 2), 7. 31 (1H, d, J=8. 5), 7. 48 (1H, d, J=8. 2), 7. 53 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 67 (1H, br. s), 8. 11 (1H, d, J=1. 9) | |
| 実施例 20 | 1. 80-1. 94 (4H, m), 2. 62 (3H, s), 2. 63-2. 73 (5H, m), 2. 96-3. 08 (3H, m), 4. 10 (2H, t, J=5. 5), 4. | 478 (MH+) |

| | | |
|-----------|---|--------------|
| | 7.5 (1H, dd, J=9.1, 3.3), 4.95 (1H, br), 6.72 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.80 (1H, d, J=2.2), 7.32 (1H, d, J=8.5), 7.48 (1H, d, J=8.2), 7.57 (1H, d, J=8.2), 7.71 (1H, br. s), 8.09 (1H, d, J=1.9) | |
| 中間体 79 | 0.50-0.61 (6H, m), 0.88 (9H, t, J=7.7), 1.77-1.96 (4H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.65-2.78 (3H, m), 2.76 (6H, s), 2.86 (1H, dd, J=11.8, 8.2), 3.01 (2H, t, J=5.2), 4.08 (2H, t, J=5.2), 4.79 (1H, dd, J=8.2, 3.9), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.90 (1H, d, J=8.5), 6.94 (1H, d, J=2.2), 7.04 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.25 (1H, d, J=8.2), 7.34-7.46 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=1.9) | |
| 実施例 21 | 1.77-1.96 (4H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.67-2.74 (3H, m), 2.77 (6H, s), 2.96 (1H, dd, J=12.1, 3.6), 3.06 (2H, q, J=4.9), 4.09 (2H, t, J=4.9), 4.66 (1H, dd, J=9.3, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.93 (1H, d, J=8.5), 6.95 (1H, d, J=2.2), 7. | 580 (MH+) |

| | | |
|-----------|--|---------------------------|
| | 10 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.26 (1H, d, J=8.2), 7.35-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=1.9) | |
| 実施例 22 | (DMSO-d ₆) : (HCl塩) 1.70-1.92 (4H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 2.67 (6H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 4.26-4.35 (2H, m), 4.83-4.92 (1H, m), 6.09 (1H, d, J=3.3), 6.87 (1H, d, J=8.2), 6.89 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 1.9), 7.17 (1H, d, J=2.2), 7.34 (1H, d, J=2.2), 7.37 (1H, d, J=8.5), 8.70 (1H, s), 8.89 (1H, br. s), 10.00 (1H, s) | 490 (MH ⁺) |
| 実施例 25 | 1.78-1.96 (4H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.67-2.77 (3H, m), 2.90 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=12.0, 3.6), 3.07 (2H, q, J=4.9), 4.09 (2H, t, J=4.9), 4.67 (1H, dd, J=9.3, 3.6), 5.10 (2H, s), 6.82 (1H, dd, J=8.2, 2.2), 6.96 (1H, d, J=2.2), 6.98 (1H, d, J=8.5), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.26 (1H, d, J=8.5), 7.34-7.45 (5H, m) | 551 (MH ⁺) |

| | | |
|------------|---|----------------|
| | , 7. 5 3 (1 H, d, J=2. 2) | |
| 实施例 2 6 | (DMSO-d 6) : 1. 7 3-1. 8 9 (4 H, m), 2. 5 0-2. 5 7 (2 H, m), 2. 6 3-2. 7 0 (4 H, m), 2. 9 2 (3 H, s), 2. 9 0-2. 9 6 (2 H, m), 3. 9 9-4. 0 7 (2 H, m), 4. 5 0-4. 5 8 (1 H, m), 5. 2 5 (1 H, br. s) , 6. 8 2 (1 H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 8 3 (1 H, d, J=8. 2), 7. 0 1 (1 H, dd, J=8. 2, 2. 1), 7. 0 9 (1 H, d, J=2. 2) , 7. 1 9 (1 H, d, J=1. 9), 7. 3 1 (1 H , d, J=8. 2) | 4 6 1 (MH+) |
| 实施例 2 7 | 1. 8 6-1. 9 4 (4 H, m), 2. 6 8-2. 7 8 (3 H, m), 2. 7 8-2. 8 4 (2 H, m), 2. 9 0 (3 H, s), 2. 9 9 (1 H, dd, J=1 2. 1, 3 . 6), 3. 0 7 (2 H, q, J=4. 9), 4. 1 2 (2 H, t, J=4. 9), 4. 6 7 (1 H, dd, J= 9. 3, 3. 8), 5. 1 0 (2 H, s), 6. 9 5 (1 H, dd, J=8. 8, 2. 5), 6. 9 8 (1 H, d, J=8. 8), 7. 1 6-7. 2 1 (1 H, m), 7. 2 6 (1 H, m), 7. 3 5-7. 4 2 (5 H, m), 7. 4 4 (1 H, d, J=8. 8), 7. 5 3 (1 H, d, J=2. 2) | 5 6 7 (MH+) |
| 实施例 2 8 | (DMSO-d 6) : (HCl 塩) 1. 7 8-1. 9 0 (4 H, m), 2. 6 4-2. 7 1 (2 H, m), 2. 7 4 -2. 8 0 (2 H, m), 2. 9 5 (3 H, s), 3. 0 | 4 7 7 (MH+) |

| | | |
|-----------|--|--|
| | 2-3. 12 (1H, m), 3. 16-3. 26 (1H, m), 3. 39-3. 47 (2H, m), 4. 29-4. 37 (2H, m), 4. 82-4. 92 (1H, m), 6. 10 (1H, d, J=3. 8), 6. 91 (1H, d, J=8. 2), 7. 03 (1H, dd, J=8. 8, 2. 5), 7. 07 (1H, dd, J=8. 2, 1. 9), 7. 26 (1H, d, J=1. 9), 7. 52 (1H, d, J=2. 5), 7. 54 (1H, d, J=5. 8), 8. 79 (1H, s), 8. 84 (1H, br. s), 8. 95 (1H, br. s), 10. 01 (1H, s) | |
| 中間体 80 | 0. 49-0. 62 (6H, m), 0. 89 (9H, t, J=7. 8), 1. 7-1. 81 (4H, m), 1. 82-1. 92 (2H, m), 2. 72-2. 8 (5H, m), 2. 76 (6H, s), 2. 81-2. 87 (1H, m), 2. 99 (2H, br. t, J=5. 2), 4. 07 (2H, t, J=5. 2), 4. 79 (1H, dd, J=8. 2, 4. 1), 5. 09 (2H, s), 6. 72 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 6. 78 (1H, d, J=2. 2), 6. 90 (1H, d, J=8. 5), 7. 04 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2), 7. 31 (1H, d, J=8. 8), 7. 36-7. 42 (5H, m), 7. 53 (1H, d, J=2. 2), 7. 66 (1H, br. s) | |
| 中間体 81 | 1. 71-1. 81 (4H, m), 1. 81-1. 92 (2H, m), 2. 7-2. 82 (5H, m), 2. 77 (6H, s), 2. 97 (1H, dd, J=12. 0, 3. | |

| | | |
|-----------|--|---------------------------|
| | 8), 3.01-3.06 (2H, m), 4.09 (2H, br. t, J=5.2), 4.63-4.68 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.80 (1H, d, J=2.2), 6.93 (1H, d, J=8.8), 7.10 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.32 (1H, d, J=8.5), 7.36-7.42 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=1.9), 7.64 (1H, br. s) | |
| 実施例 29 | (DMSO-d ₆) : 1.60-1.72 (4H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.65 (6H, s), 2.71-2.79 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=5.5), 3.97 (2H, t, J=5.5), 4.52 (1H, m), 5.23 (1H, br. s), 6.56 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 6.72 (1H, d, J=2.2), 6.78 (1H, d, J=8.0), 6.96 (1H, dd, J=8.5, 2.2), 7.21 (1H, d, J=8.5), 7.28 (1H, d, J=1.9), 10.42 (1H, s) | 503 (MH ⁺) |

第2表

| 実施例 | R1 | R2 | *1 | R6 | *2 | X | n | R7 | R8 |
|-----|------|----------------------|----------|----|----|----|---|----|----|
| 30 | 4-OH | SO ₂ NHMe | RS, R, S | H | - | NH | 1 | H | H |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-----|---------------------|---|----------|---|---|----|---|---|---|
| 3 1 | 4-OH | SO ₂ NMe ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 2 | 4-OH | SO ₂ NMeCH ₂ Ph | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 3 | 4-OH | NHSO ₂ CHMe ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 4 | 4-OH | NHSO ₂ NEt ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 5 | 4-OH | NHSO ₂ NMeCH ₂ Ph | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 6 | 5-OH | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 7 | 4-OH | NO ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 8 | 4-OH | NH ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 3 9 | 4-OH | CH ₂ OH | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 0 | 4-OH | NHCONH ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 1 | 4-OH | NHCHO | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 2 | -CH ₂ OH | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 3 | 4-NH ₂ | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 4 | 4-I | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-----|------|--------------------------------------|----------|----|---|----|---|-----------------|------|
| 4 5 | 4-F | NHSO ₂ NMe ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 6 | 4-Cl | NHSO ₂ NMe ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 7 | H | SO ₂ NHMe | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 8 | H | NHSO ₂ NMe ₂ | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 4 9 | H | NHSO ₂ Me | RS, R, S | Me | R | NH | 1 | H | H |
| 5 0 | H | NHSO ₂ CH ₂ Ph | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 1 | H | NHCHO | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 2 | H | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | NHAc |
| 5 3 | 4-OH | H | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 4 | 2-OH | H | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 5 | 2-F | H | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 6 | H | H | RS, R, S | H | — | NH | 1 | H | H |
| 5 7 | H | H | RS, R, S | H | — | NH | 1 | NH ₂ | H |
| 5 8 | 4-F | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | O | 1 | H | H |
| | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|-----|------|------------------------------------|----------|---|---|----|---|---|---|
| 5 9 | 4-Cl | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | 0 | 1 | H | H |
| 6 0 | H | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | 0 | 1 | H | H |
| 6 1 | 4-OH | NHSO ₂ NMe ₂ | RS, R, S | H | — | S | 1 | H | H |
| 6 2 | 4-F | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | S | 1 | H | H |
| 6 3 | 4-Cl | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | S | 1 | H | H |
| 6 4 | H | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | S | 1 | H | H |
| 6 5 | 4-OH | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 2 | H | H |
| 6 6 | 4-OH | SO ₂ NHMe | RS, R, S | H | — | NH | 2 | H | H |
| 6 7 | 4-Cl | SO ₂ NHMe | RS, R, S | H | — | NH | 2 | H | H |
| 6 8 | 4-Br | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 2 | H | H |
| 6 9 | H | NHSO ₂ Me | RS, R, S | H | — | NH | 2 | H | H |

第2表中において、*1におけるRS表記は、ラセミ体を意味し、[RS, R, S]表示は実施例番号の化合物においてそれぞれラセミ体、R体、S体を意味する。

第 3 表

| 化合物 | *内活性 (%) | ED ₅₀ (nM) |
|-----------------|----------|-----------------------|
| イソプロテレノール | 1 0 0 | 1 4 0 |
| BRL 3 7 3 4 4 | 2 9 | 1 0 4 |
| CL 3 1 6, 2 4 3 | 9 | 1 7 0 0 |
| 実施例 2 | 6 3 | 0. 2 6 |
| 実施例 5 | 1 0 1 | 5 7 0 |
| 実施例 6 | 8 4 | 0. 0 2 1 |
| 実施例 9 | 4 7 | 2 9 |
| 実施例 1 4 | 6 2 | 2 5 |
| 実施例 1 5 | 7 2 | 4 0 |
| 実施例 1 7 | 7 8 | 9 2 |
| 実施例 2 2 | 8 4 | 2 7 |
| 実施例 2 6 | 1 1 1 | 3 1 |
| 実施例 2 8 | 9 6 | 0. 1 1 |

第 3 表中において、*イソプロテレノールに対する相対値

第 4 表

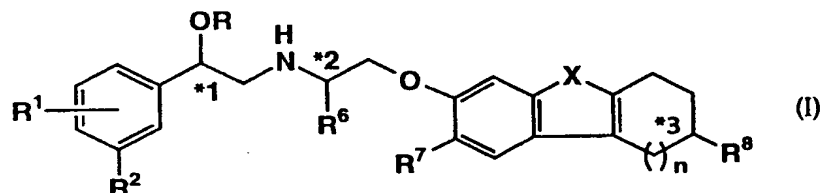
| 化合物 | *内活性 (%) | ED ₅₀ (nM) |
|-----------|----------|-----------------------|
| イソプロテレノール | 1 0 0 | 9 2 |
| 実施例 2 | 1 2 7 | 2 0 0 0 |
| 実施例 6 | 1 3 2 | 2 0 0 |
| 実施例 2 6 | 1 1 8 | 3 9 |

| | | |
|--------|-----|-----|
| 実施例 28 | 140 | 400 |
|--------|-----|-----|

第4表中において、*イソプロテレノールに対する相対値

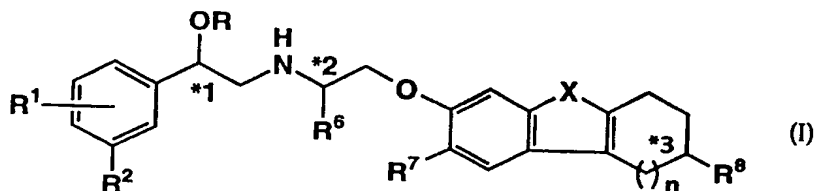
請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



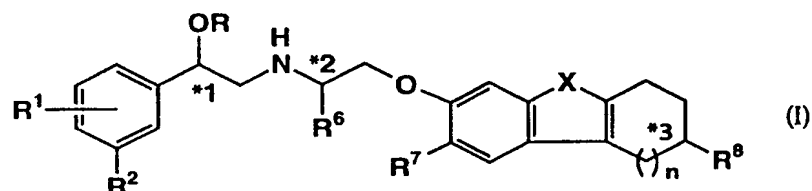
〔式中、Rは水素原子またはメチル基を示し、R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4'またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7あるいはR8のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8は水素原子で、R7は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は不斉炭素原子を示し、*2および*3はR6およびR8がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物またはその塩。

2. 一般式 (I)



〔式中、Rは水素原子を示し、R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なっているがよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7あるいはR8のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8は水素原子で、R7は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水基を示す。*1は不斉炭素原子を示し、*2および*3はR6およびR8がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

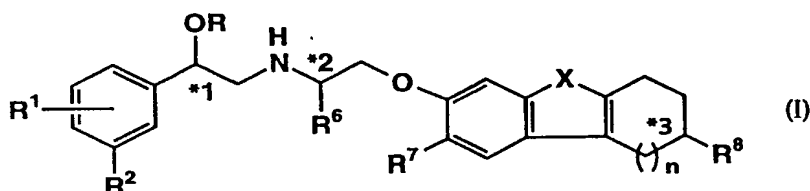
3. 一般式 (I)



〔式中、Rは水素原子を示し、R1は水素原子、フッ素原子、塩素原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を、R4およびR4'はいずれか一方が水素原子であって、他方は水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。また、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはジメチルアミノ基を示し、R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。〕

。nが1のとき、R7あるいはR8のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8は水素原子で、R7は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。
 *1は不斉炭素原子を示し、*2および*3は、R6およびR8がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

4. 一般式 (I)



[式中、Rは水素原子を示し、R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはベンジルオキシ基を示し、R2はヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4'またはニトロ基を示す。但し、R3は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCO-NHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7あるいはR8のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8は水素原子で、R7は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1は不斉炭素原子を示し、*2および*3は、R6およびR8がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

5. 一般式 (I) において、RおよびR1はともに水素原子を示し、R2はヒドロキシメチル基、NHR3またはSO2NR4R4'を示し、R3は水素原子、メチル基

、 SO_2R_5 、ホルミル基または CONHR_6' を、 R_5 は低級アルキル基、ベンジル基または $\text{NR}_4\text{R}_4'$ を示し、 R_4 および R_4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基である請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

6. 一般式(I)において、 R は水素原子を示し、 R_1 はハロゲン原子または水酸基を示し、 R_2 は NHSO_2R_5 または $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_4'$ であり、 R_5 は低級アルキル基、ベンジル基または $\text{NR}_4\text{R}_4'$ を示し、 R_4 および R_4' は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基である請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

7. 化合物が、 $(R)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]-2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $(S)-N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]-2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]-2\text{-ヒドロキシフェニル}]$ メタンスルホンアミド; $(R)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]$ フェニル]メタンスルホンアミド; $(S)-N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]$ フェニル]メタンスルホンアミド; $N-[3-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]$ フェニル]メタンスルホンアミド; $N\text{-メチル-}3-[2-[2-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ}]-1\text{-ヒドロキシエチル}]$ ベンゼンスルホンアミド; $N\text{-メチ}$

ルー [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; (R) - N - メチル - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; N - メチル - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロ] ベンゼンスルホンアミド; (R) - N - メチル - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロ] ベンゼンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (S) - N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - (ベンジルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロジベンゾフラン - 3 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル

アミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド;
N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール
- 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] ホルム
アミド; N - [3 - [2 - [[1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カ
ルバゾール - 2 - イルオキシ) プロパン - 2 R - イル] アミノ] - 1 - ヒドロキ
シエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; 2 - [N - [2 - (5, 6, 7,
8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] -
1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル) エタノール; 2 - [N - [2 - (
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル
] アミノ] - 1 - (3 - アミノ - 4 - ヒドロキシフェニル) エタノール; N - [
5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 -
イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニ
ル] ウレア; N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H
- カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] -
2 - (ベンジルオキシ) フェニル] - N、N - ジメチルスルファミド; N' - [
5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 -
イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニ
ル] - N、N - ジメチルスルファミド; 2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テ
トラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [
3 - (メチルアミノ) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール; 2 - [
N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオ
キシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (メチルアミノ) - 4 - ヒドロキシフェニ
ル] エタノール; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9
H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル]
- 2 - ヒドロキシフェニル] - 2 - プロパンスルホンアミド; 2 - [N - [2 -
(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチ
ル] アミノ] - 1 - (3 - ニトロフェニル) エタノール; N' - [3 - [2 - [
2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ)

エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] - N、N - ジメチルスルファミド; 2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - (3 - アミノフェニル) エタノール; 2 - [N - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] エタノール; N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N - [3 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド; (S) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N、N - ジメチルスルファミド; N - [3 - [2 - [2 - (6 - アセチルアミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド; (S) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 9 H - カルバゾール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンス

ルホンアミド; (S) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N, N-ジメチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヨードフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド; N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド; (R) -N-メチル- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; (R) -N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2- (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [3- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド; (R) -N' - [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド; (S) -N' - [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファ

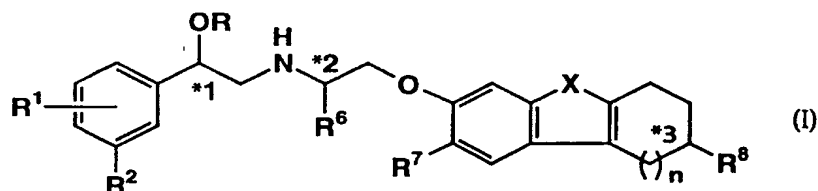
ミド; N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] -N, N-ジメチルスルファミド; N- [3- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フロロフェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; N' - [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] -N-ベンジル-N-メチルスルファミド; N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-アミノフェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2- (ヒドロキシメチル) フェニル] メタンスルホンアミド; N- [5- [2- [2- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ

）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ブロモフェニル〕メタンスルホンアミド；（Ｒ）－Ｎ－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－カルバゾール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ブロモフェニル〕メタンスルホンアミド；Ｎ’－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－カルバゾール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシフェニル〕－Ｎ－ベンジル－Ｎ－メチルスルファミド；Ｎ’－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－９Ｈ－カルバゾール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシフェニル〕－Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファミド；（Ｒ）－Ｎ－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシフェニル〕メタンスルホンアミド；（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシフェニル〕メタンスルホンアミド；Ｎ－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシフェニル〕メタンスルホンアミド；（Ｒ）－Ｎ－〔３－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕フェニル〕メタンスルホンアミド；Ｎ－〔３－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕フェニル〕メタンスルホンアミド；（Ｒ）－Ｎ－メチル－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－ヒドロキシ〕ベンゼンスルホンアミド；（Ｒ）－Ｎ－メチル－〔５－〔２－〔２－（５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－シクロヘプタ〔b〕インドール－２－イルオキシ）エチルアミノ〕－１－ヒドロキシエチル〕－２－クロロ〕ベンゼンスル

ホンアミド; N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (R) - N' - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシフェニル] - N, N - ジメチルスルファミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ブロモフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [5 - [2 - [2 - (5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 2 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フロロフェニル] メタンスルホンアミド

からなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第 2 項に記載の化合物またはその塩。

8. 一般式 (I)



[式中、Rは水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示し、R2 は水素原子を示し、R6 は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。n は1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7 あるいはR8 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8 は水素原子

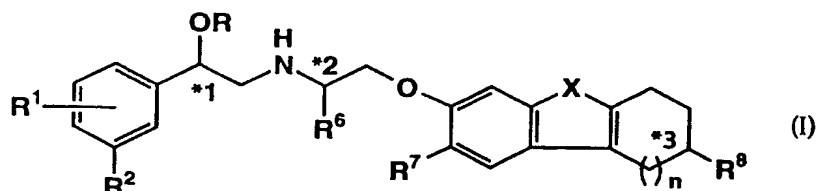
で、R7 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1 は不斉炭素原子を示し、*2 および*3 は、R6 およびR8 がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。] で示される請求の範囲第2項に記載の化合物またはその塩。

9. 化合物が、2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-フロロフェニル)エタノール; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール; (R, R)-2-[N-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; (R)-2-[N-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; (S)-[2-[N-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(3-アセチルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[2-(3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール; 2-[N-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ]-1-フェニルエタノールおよび2-[N-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾフラン-3-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-フェニルエタノール、

からなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第8項に記載の化合物またはそ

の塩。

10. 一般式 (I)



[式中、Rはメチル基を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2 はNHR3またはSO2NR4R4'を示す。但し、R3 はSO2R5を示す。R5 は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4 およびR4'は同一かもしくは互いに異なっているもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6 は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7 あるいはR8 のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8 は水素原子で、R7 は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。*1 は不斉炭素原子を示し、*2 および*3 は、R6 およびR8 がそれぞれ素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩。

11. 化合物が、N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロジベンゾチオフェン-3-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド; N-[5-[2-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチルアミノ]-1-メトキシエチル]-2-アミノフェニル]メタンスルホンアミド、

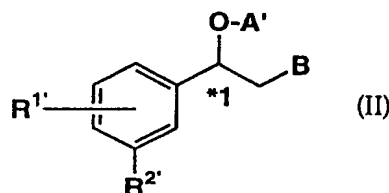
からなる群より選ばれた化合物である請求の範囲第 10 項に記載の化合物またはその塩。

12. 請求の範囲第 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

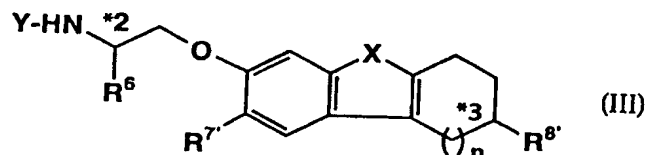
13. 請求の範囲第 1 項に記載の化合物またはその塩を有効成分とし、該有効成分と医薬上許容される担体とを含有する医薬組成物である請求の範囲第 12 項に記載の医薬。

14. 医薬が、糖尿病、肥満、または高脂血症のいずれかの治療または予防剤である請求の範囲第 12 項に記載の医薬。

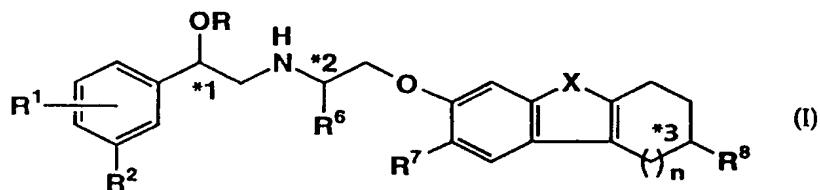
15. 一般式 (II)



[式中、R1'は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R2'は水素原子、水酸基の保護基A'''で保護されたヒドロキシメチル基、NHR3'、SO2NR4R4'またはニトロ基を示す。但し、R3'はアミノ基の保護基、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示し、R5は低級アルキル基、ベンジル基またはNR4R4'を示す。また、R4およびR4'は同一かもしくは互いに異なってもよい水素原子、低級アルキル基またはベンジル基を示す。R6'は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。また、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、Bは臭素原子あるいはヨウ素原子を、*1は不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物と一般式 (III)



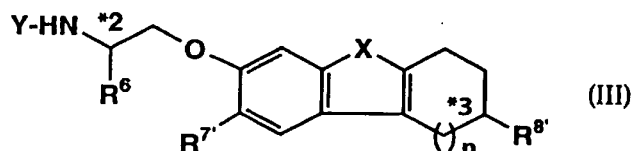
〔式中、Yは水素原子を意味し、R6 は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7'あるいはR8'のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A'で保護された水酸基を示す。nが2のとき、R8'は水素原子で、R7'は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A'で保護された水酸基を示す。*2 および*3は、R6 およびR8'がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。〕で示される化合物とを反応させ、保護基A（但し、R1 がベンジルオキシ基であり、保護基Aがベンジル基である場合には保護基Aの脱保護はしない。）、A'、A''、A''' およびR3'におけるアミノ基の保護基あるいはR1'におけるアセチル保護基を脱保護することを特徴とする、一般式（I）



〔式中、Rは水素原子を示し、R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはヒドロキシメチル基を示し、R2 は水素原子、ヒドロキシメチル基、NHR3、SO2NR4R4' またはニトロ基を示す。但し、R3 は水素原子、メチル基、SO2R5、ホルミル基またはCONHR6'を示す。nは1または2でありXは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7'あるいはR8'のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。nが2のとき、R8'は水素原子で、R7'は水素原子、アミノ基、アセチルアミノ基または水酸基を示す。R4、R4'、R5、R6、R6'、*1、*2 および*3 は、前記とそれぞれ同じ意味を示す。〕で示される

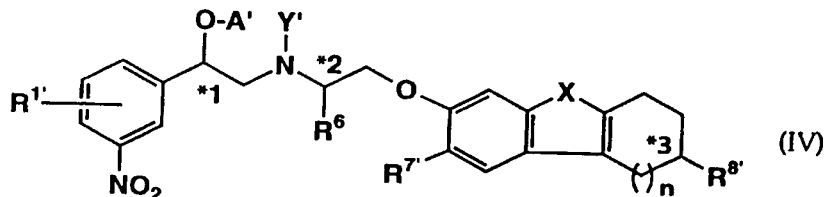
化合物またはその塩の製造法。

16. 一般式 (III)



[式中、Yは水素原子あるいはアミンの保護基を意味し、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7'あるいはR8'のいずれか一方が水素原子で、他方は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。nが2のとき、R8'は水素原子で、R7'は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。*2および*3は、R6およびR8'がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物。

17. 一般式 (IV)



[式中、R1'は水素原子、ハロゲン原子、保護基Aで保護された水酸基、アセチル基で保護されたアミノ基またはアセチル基で保護されたヒドロキシメチル基を示し、R6は水素原子あるいは低級アルキル基を示す。Y'は水素原子またはアミンの保護基を意味し、nは1または2であり、Xは二級窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。nが1のとき、R7'あるいはR8'のいずれか一方が水素原子で、他方はアセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。n

が2のとき、R8'は水素原子で、R7'は水素原子、アセチルアミノ基または保護基A''で保護された水酸基を示す。A'は水酸基の保護基を示し、*1は不斉炭素原子を、*2および*3は、R6およびR8'がそれぞれ水素原子でない場合には不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D209/88, 94, 307/91, 333/76, A61K31/34, 38, 40 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D209/88, 94, 307/91, 333/76, A61K31/34, 38, 40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | WO, 97/25311, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), July 17, 1997 (17. 07. 97), Claims & AU, 9711708, A & JP, 9-249623, A | 1-17 |
| A | JP, 60-16980, A (Nippon Soda Co., Ltd.), January 28, 1985 (28. 01. 85), Claims (Family: none) | 1-17 |
| A | JP, 4-334367, A (Hoechst Marion Roussel Inc.), October 20, 1992 (20. 10. 92), Claims & US, 5100891, A & EP, 496314, A1 & AU, 9210279, A & NO, 9200235, A & CA, 2059610, A & FI, 9200192, A & BR, 9200171, A & ZA, 9200341, A & CS, 9200129, A & TW, 198024, A & NZ, 241305, A & FI, 9700396, A & FI, 9700397, A | 1-17 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 13, 1998 (13. 08. 98)Date of mailing of the international search report
August 25, 1998 (25. 08. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/02680

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D209/88, 94, 307/91, 333/76, A61K31/34, 38, 40//
C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D209/88, 94, 307/91, 333/76, A61K31/34, 38, 40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| P, X | WO, 97/25311, A1 (旭化成工業株式会社), 17. 7 月. 1997 (17. 07. 97), 請求の範囲& AU, 9711708, A&JP, 9-249623, A | 1-17 |
| A | JP, 60-16980, A (日本曹達株式会社), 28. 1月. 1985 (28. 01. 85), 請求の範囲 (ファミリーなし) | 1-17 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 98

国際調査報告の発送日

25.08.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)